

LIVRO BRANCO

**DAS DOENÇAS RARAS
E DOS MEDICAMENTOS ÓRFÃOS
EM PORTUGAL**



FICHA TÉCNICA

Edição: P-Bio - Associação Portuguesa de Bioindústrias

ISBN: 978-989-20-9744-2

DEPÓSITO LEGAL: 458589/19

DESIGN E MAQUETIZAÇÃO:

Guess What
Rua dos Açores 11B, 1000-001 Lisboa

COORDENAÇÃO:

Francisco Batel Marques

Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Diretor do Centro de Avaliação de Tecnologias de Saúde e Investigação do Medicamento
AIBILI, Coimbra, Portugal

Joaquim Marques

Coordenador do Grupo de Trabalho dos Medicamentos Órfãos da P-Bio - Associação Portuguesa de Bioindústrias

AUTORES:

Filipa Duarte-Ramos

EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto,
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

João Parente Freixo | Rui Gonçalves

Serviço de Genética Médica,
Hospital Dona Estefânia
Centro Hospitalar Lisboa Central

Milena Paneque

Psicóloga, PhD. Mestre em Aconselhamento Genético
Investigadora Pós-doutoramento CGPP, IBMC, Univ. Porto
Chair Genetic Counsellors and Nurses Division at European Board of Medical Genetics
European Registered Genetic Counsellor
Member of the Directors Board at Transnational Alliance of Genetic Counsellors
Coordenadora Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG)
Presidente Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético

Lídia Guimarães

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Coordenadora Técnica na IPSS - AAJUDE
Vice-Presidente Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético

Rosa Nunes

Enfermeira Especialista em Saúde Infantil e Pediátrica, Mestre em Aconselhamento Genético
Hospital de Dia Pediátrico, Centro Materno Infantil do Norte
Centro Hospitalar Universitário do Porto

Vânia Machado

Enfermeira. Mestre em Aconselhamento Genético
European Registered Genetic Counsellor
Hospital Dia Cuidados Oncológicos
Consulta de Genética, Hospital Santo Espírito Ilha Terceira

Bruna Leandro

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Técnica na CPCJ Gaia Sul/Olival Social - Associação para o Desenvolvimento de Olival
ULFI clínica - serviços médicos, Lda. e Clínica Médica de Seixezelo.

Fidjy Rodrigues

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Professor Doutor Jorge Sequeiros

Professor de Genética Médica, ICBAS, Univ. Porto
Diretor, Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG), ICBAS, Univ. Porto
Diretor, CGPP; e Group Leader UnIGENe; IBMC, Univ. Porto

Sérgio Bernardo de Sousa, MD, PhD

Médico especialista em Genética Médica
Coordenador Equipa Multidisciplinar de Displasias Ósseas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Membro da Rede Europeia de Referência em Doenças Ósseas Raras
(ERN-BOND-CHUC)

Marta Jacinto

Presidente da Aliança Portuguesa de Associações das Doenças Raras, Presidente da Associação Pseudoxantoma Elástico Portugal

Joaquim Brites

Presidente da Associação Portuguesa de Neuromusculares, membro da ERN EURO-NMD

Manuel Lopes

Professor Coordenador na Esc. Superior de Enfermagem de S. João de Deus – Universidade de Évora
Investigador no Comprehensive Health Research Centre

Carla Pereira

Doutorada em Saúde Pública, Mestre em Gestão de Serviços de Saúde, Licenciada em Fisioterapia
Professora na Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Instituto Politécnico de Castelo Branco e na
Escola Superior de Saúde de Alcoitão

C A Fontes Ribeiro

Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

ÍNDICE

- 01** A EPIDEMIOLOGIA COMO BASE DE CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA RARA
11-32
- 02** TESTES GENÉTICOS NA PRÁTICA CLÍNICA
34-55
- 03** ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM DOENÇAS RARAS
56-79
- 04** CENTROS E REDES DE REFERÊNCIA
80-117
- 05** DOENÇAS RARAS – A VOZ DOS DOENTES
119-154
- 06** PROCESSO DE CUIDADOS À PESSOA COM DOENÇA RARA
155-176
- 07** A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS
PARA DOENÇAS RARAS
178-212

Prefácio

O clima de incerteza que o futuro dos sistemas e dos serviços de saúde vivem atualmente, em larga medida ditado pelo envelhecimento da população e pela incorporação intensiva de novas tecnologias quer diagnósticas, quer terapêuticas, tem pesado na gestão dos recursos disponibilizados para a saúde.

A equidade (horizontal e vertical), preceito fundacional da oferta, particularmente a de natureza pública, em saúde, conjuntamente à procura limitada, ditada pela baixa frequência de casos na população, cria, para as doenças órfãs, diferentes cenários, que vão desde os desafios postos à investigação e desenvolvimento de medicamentos até às necessidades de formação diferenciada dos recursos humanos, de entre muitos outros. Destacam-se também, naturalmente, os elevados custos que, por regra, estão associados ao tratamento de doentes portadores destas patologias, dada a limitada procura face à, por regra dispendiosa, natureza da oferta.

Pretendeu-se nesta obra congregar o conjunto das áreas temáticas tidas por mais relevantes para uma visão integradora do problema das doenças órfãs, convocando, para isso, o contributo denodado de especialistas experientes.

Numa sucessão lógica de capítulos, sem perder o foco holístico nos doentes e nas suas necessidades, identificam-se e descrevem-se multifacetadas realidades objetivas associadas às doenças órfãs, cujo fito último foi o de proporcionar uma obra de estudo e de consulta disponível para todas as partes interessadas, incluindo reguladores e decisores políticos em saúde.

A criação de uma oportunidade de reflexão estruturada está também no horizonte deste trabalho. O futuro deve ser estrategicamente preparado, com bases intelectual, técnica e cientificamente sólidas.

Referência meritória é devida a todos os autores. Pelo acolhimento dado a este trabalhoso projeto, sem hesitações e sem qualquer retorno que não o de contribuir para um melhor futuro dos doentes, das suas famílias e de ajudar todos os cuidadores, formais ou informais. Mas também pela elevada qualidade que colocaram nos respetivos capítulos.

Ao Dr. Joaquim Marques não posso deixar de dirigir um indelével reconhecimento. Sem ele, esta obra não teria sido possível.

*Francisco Batel Marques,
Coordenador da edição*

*Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
Diretor do Centro de Avaliação de Tecnologias de Saúde e Investigação do Medicamento
AIBILI, Coimbra, Portugal*



A EPIDEMIOLOGIA COMO BASE DE CLASSIFICAÇÃO DE DOENÇA RARA

Filipa Duarte-Ramos

EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto,
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Neste capítulo será feita uma abordagem à epidemiologia como base de classificação de doença rara (DR).

As doenças raras são doenças que, individualmente, afetam um reduzido número de pessoas, mas quando consideradas conjuntamente – como iremos ver – constituem um importante problema de saúde pública.

Desta forma, o conhecimento do número real de pessoas afetadas por uma doença rara é absolutamente vital para uma série de etapas do ciclo de vida de um medicamento órfão, desde o seu desenvolvimento clínico (p.ex. para o adequado delineamento dos ensaios clínicos que visam comprovar a sua eficácia e segurança), até às negociações de preço e participação, umas das últimas etapas antes do medicamento passar para a prática clínica habitual. Este conhecimento, é igualmente fundamental para o delineamento da prestação de cuidados de saúde e para as tomadas de decisão.

A epidemiologia das doenças raras reveste-se de desafios particulares, pelo que o tema será abordado através da discussão de um conjunto de tópicos, abaixo identificados:

1.1 Epidemiologia - Conceito	12
1.2 Doenças Raras - Conceito	12
1.3 Reporte da prevalência das doenças raras	15
1.4 Prevalência e outras medidas de frequência no contexto das doenças raras	17
1.4.1 Fatores que afetam o numerador	17
1.4.1.1 Diagnóstico	17
1.4.1.2 Classificação	19
1.4.2 Fatores que afetam o denominador	20
1.5 Como ultrapassar a falta de informação para caracterização epidemiológica das doenças raras?	21
1.5.1 Rastreamentos populacionais	21
1.5.2 Revisões de literatura	22
1.5.3 Utilização de bases de dados de consumo de medicamentos	22
1.5.4 Estimativa de prevalência a partir dos registos hospitalares	23
1.5.5 Estimativa da prevalência a partir da incidência	23
1.5.6 Criação de registos de doenças raras, interoperabilidade e cooperação internacional	24
1.5.7 Participação ativa dos doentes	26
1.6 Considerações finais	26

1.1 EPIDEMIOLOGIA - CONCEITO

A epidemiologia é a ciência que caracteriza a distribuição das doenças, a identificação dos seus determinantes e dos métodos para controlo das mesmas (Porta 2014)(Communications 2018) (Gordis 2009). Tratando-se de uma ciência com vastas aplicações e múltiplas dimensões podemos dizer em jeito sumário, que entre os principais objetivos desta ciência se podem destacar: **(a)** a caracterização da magnitude de um problema de saúde numa determinada população ou subgrupo populacional; **(b)** o estudo da história natural da doença e do seu prognóstico; **(c)** a identificação da causa, ou causas, de uma doença e dos seus determinantes; **(d)** a avaliação dos resultados em saúde decorrentes de medidas de intervenção (tratamento ou profiláticas) inovadoras ou já existentes e, **(e)** servir como base à tomada de decisão no que respeita à implementação de medidas com impacte na saúde.

No âmbito deste capítulo, focamo-nos na dimensão descritiva (Naito 2014) da epidemiologia, ou seja, na sua aplicação à quantificação e caracterização do problema de saúde, em função de três variáveis principais – pessoa, tempo e lugar – dando resposta a: quem é afetado pelo problema de saúde?, onde? e quando?

1.2 DOENÇA RARA - CONCEITO

Alguns autores referem-se à doença rara como aquela que afeta um número de indivíduos inferior aos afetados pelas doenças comuns naquela população. (Richter et al. 2015) (Badapanda and Gupta 2016) Apesar de intuitiva, esta definição tem a óbvia complexidade de ser dificilmente operacionalizável e subjetiva, por assentar num critério qualitativo, desaconselhado por vários autores. (Richter et al. 2015)

Assim, as definições mais consensualmente aceites baseiam-se num valor limite (*threshold*) de prevalência, abaixo do qual a doença é classificada como rara. A Organização Mundial de Saúde (OMS) propõe que seja atribuída a designação de doença rara quando a prevalência é inferior a 6,5 - 10 por 10 000 indivíduos.

Na União Europeia, esta definição é atribuída para doenças com prevalência inferior a 5 por 10 000 indivíduos, o que é equivalente

a falarmos de 1 doente em cada 2000 pessoas. (Richter et al. 2015) (EU 2015) (Aronson 2006) (Derayah et al. 2018) (Commission of the European Communities 2008) Já nos Estados Unidos da América, considera-se que a doença é rara quando afeta menos de 200 000 pessoas, 50 000 no Japão e menos de 2 000 na Austrália, diferença relacionadas com o número de habitantes de cada país. Ainda assim, após ajustamento para a população, estes valores traduzem-se numa prevalência que varia entre 1 e 8 por cada 10 000 indivíduos. (Aronson 2006)

Num relatório da Comissão Europeia de 2014, encontra-se que a definição de doença rara em vários Estados-Membros da UE era ainda feita com base no número de pessoas com a doença, como por exemplo: Suécia - definia como DR as doenças ou patologias que afetam menos de 100 pessoas por milhão, e que conduzem a um acentuado grau de incapacidade; Finlândia - utilizava a definição de não mais de 1 em 2000 pessoas afetadas e de doença grave/debilitante; e Dinamarca, em 2014, ainda não tinha estabelecido uma definição oficial de doença rara. (Comissão Europeia 2014) Daqui se retira que não há consenso global em relação a quão rara uma doença tem que ser para ser considerada rara.

Richter e col (2015) reportam diferenças observadas nestes *thresholds*, num trabalho de revisão de 296 definições de 1109 organizações diferentes, destacando positivamente a harmonização observada nos países europeus, com a adoção do *threshold* definido pela União Europeia (UE) (prevalência inferior a 5 casos por 10 000 pessoas) a nível local. (Richter et al. 2015) O estabelecimento de uma definição clara do que é uma doença rara constitui um pré-requisito fundamental para qualquer atividade neste domínio, tal como expresso no Relatório da Comissão Europeia sobre

Não há consenso global em relação a quão rara uma doença tem que ser para ser considerada rara.

a implementação da Comunicação da Comissão sobre Doenças Raras. (Comissão Europeia 2014)

Cerca de 80% das doenças raras são de origem genética, mais de metade dos doentes são crianças e cerca de 30% morrem antes dos 5 anos de idade. Para além da prevalência, são considerados outros critérios na definição de DR: são doenças crónicas, a maioria, complexas, degenerativas e debilitantes ou fatais, não havendo tratamento curativo para a grande maioria; outras são compatíveis com uma vida normal, desde que diagnosticadas atempadamente e devidamente geridas. (Derayah et al. 2018) (Comissão Europeia 2008)

Apesar da baixa prevalência individual, calcula-se que na UE27 haja cerca de 246 000 doentes por cada uma das DRs (Comissão Europeia 2008) (Eurordis - European Organisation for Rare Diseases 2005) e que, no seu conjunto, estas afetem 6-8% da população. (Commission of the European Communities 2008) (Yáñez-Muñoz 2017) (Stoller 2018) (Lochmüller, Badowska, et al. 2018) (Blöß et al. 2017) Como se pode ver, são doenças que, quando consideradas na totalidade, afetam uma proporção não negligenciável da população, apesar de, cada uma delas, ter uma baixa prevalência. As estimativas nacionais apontam para a existência de 600 000 a 800 000 pessoas com DR em Portugal, o que levou à criação da Comissão Interministerial para a implementação da Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020. (Direção-Geral da Saúde 2018)



À luz do conhecimento atual, assume-se que existem entre 6 000 a 8 000 doenças raras distintas. (Comissão Europeia 2008) (Taruscio et al. 2018) (Lochmüller, Badowska, et al. 2018) (Jansen-van der Weide et al. 2018) (Lopes and Oliveira 2013) (Cohen et al. 2010)

É importante sublinhar que o número de doentes em cada uma das DRs é muito variável e em algumas, este valor é tão baixo (1 caso/ 1 000 000 pessoas) que leva certos autores a adotarem a designação de “doença muito rara” (Richter et al. 2015) (Eurordis - European Organisation for Rare Diseases 2005), apesar de não ser muito utilizada.

A apesar dos diferentes critérios, a prevalência é indiscutivelmente o indicador mais frequentemente utilizado na definição de doença rara. Defina-se então prevalência: “o número de indivíduos afetados numa dada população e numa altura específica, a dividir pelo número de indivíduos nessa mesma população nessa altura”, o que traduz a proporção de população que está afetada pela doença. (Gordis 2009) Na revisão de literatura efetuada por Ritcher e col (2015), os autores identificaram que não existia uniformidade na forma como a prevalência era reportada nos diferentes estudos, podendo aparecer expressa como fração (ex: 0,00040), percentagem, ou número de casos por 10 000 ou por 100 000 pessoas. (Richter et al. 2015)

Interessa aqui introduzir a diferença entre prevalência de ponto (ou de momento), ou seja, a proporção de população com a doença numa determinada altura – conceito antes apresentado – e prevalência de período, que expressa quantas pessoas tiveram a doença em qualquer altura de um período de tempo previamente definido (i.e. 1 ano, 5 anos, ...).

1.3 REPORTE DA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS RARAS

Ajá mencionada falta de uniformidade no reporte da prevalência é também identificada por Leadley e col (2014) numa revisão sistemática sobre a prevalência do síndrome

de Morquio A. Os autores identificaram a utilização dos seguintes vocábulos: incidência, prevalência, frequência e prevalência à nascença (alguns incluindo diagnóstico pré-natal, outros pós-natal e por vezes, ambos) e, sempre que os cálculos eram apresentados com detalhe, foi possível constatar que estas designações eram utilizadas de forma intercambiável. (Leadley et al. 2014)

A comparabilidade de resultados fica comprometida pela falta de uniformidade no reporte da prevalência. Neste mesmo trabalho os autores verificaram que a maioria dos estudos que reportavam “prevalência”, em rigor, estavam a reportar “prevalência à nascença”. (Leadley et al. 2014)

Para ilustrar de que forma a opção pelo cálculo de prevalência de ponto ou de período pode condicionar a definição de doença rara, usemos, a título de exemplo, o artigo de Ray-Coquard e col (2017) sobre a epidemiologia de cancro raro no adulto. Dizem-nos os autores que cerca de 1/5 dos novos casos de cancro se enquadram na classificação de doença rara, ainda que alguns deles tenham uma prevalência elevada e vice-versa. Adicionalmente, várias neoplasias com prevalência inferior a 50/100 000, não são percecionadas como DR. (Ray-Coquard et al. 2017) (Blay et al. 2016) Como é que tal se explica? Porque a prevalência está muito condicionada pelo prognóstico. O consórcio Surveillance of Rare Cancers in Europe (RARECARE), fundado pela Comissão Europeia, propôs uma definição mais em linha com a história natural da doença da maioria destes tumores raros, definindo que cancro raro são os que têm uma incidência inferior a 6/100 000 pessoas por ano. (Blay et al. 2016)

“

A epidemiologia das doenças raras é particularmente desafiante, desde logo, na dificuldade de obtenção de dados de qualidade para cálculo dos indicadores necessários.

Vejamos então, numa doença rara com baixa sobrevivência, i.e. duração muito curta, a incidência anual é, segundo vários autores, um indicador mais adequado para quantificar a sua frequência do que a prevalência de ponto. (Ray-Coquard et al. 2017) (Mathoulin-Pélissier et al. 2014) (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002)

1.4 PREVALÊNCIA E OUTRAS MEDIDAS DE FREQUÊNCIA NO CONTEXTO DAS DOENÇAS RARAS

Como já pudemos constatar, a epidemiologia das doenças raras é particularmente desafiante, desde logo, na dificuldade de obtenção de dados de qualidade para cálculo dos indicadores necessários.

A relação entre a incidência (I), prevalência (P) e duração da doença (D), traduz-se através da fórmula $P=I \times D$ (Gordis 2009), aplicável numa situação estável. Daqui se depreende que a duração de uma doença influencia a sua prevalência. (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002)

Sendo a prevalência um quociente, para efeitos de mais fácil organização das ideias, vamos considerar de forma separada os fatores que afetam o numerador e o denominador.

1.4.1 Fatores que afetam o numerador

1.4.1.1 Diagnóstico

O diagnóstico é um fator determinante para uma estimativa válida da prevalência, já que, só os doentes diagnosticados são contabilizados no numerador.

Falar de doenças raras é, como já vimos, falar de um conjunto vasto e heterogêneo de patologias. (Eurordis - European Organisation for Rare Diseases 2005) Enquanto umas são perfeitamente evidentes à nascença (ex. onfalocèle ou gastrosquise), outras manifestam-se através de sintomas inespecíficos, ou em fases mais tardias

da vida (ex: esclerose lateral amiotrófica), colocando sérios desafios ao diagnóstico. (Blöß et al. 2017) Daí que a obtenção de um diagnóstico correto seja frequentemente um processo intrincado e longo, tanto mais que, a maioria dos médicos, muitas vezes não tem experiência numa doença que se apresenta complexa e com a qual raramente contactam. (Eurordis - European Organisation for Rare Diseases 2005) (Dawkins et al. 2018) Das cerca de 7 000 doenças raras identificadas, das quais 80% são genéticas, a identificação da patogénese molecular só existe em cerca de metade, de acordo com dados de 2016. (Lochmüller, Torrent-Farnell, et al. 2017) Ainda assim é reconhecido que nos últimos anos houve avanços muito consideráveis na investigação e gestão das doenças raras, com progressos notáveis ao nível do diagnóstico e tratamento. (Dawkins et al. 2018) (Lochmüller, Evans, et al. 2018)

Por tudo o que foi dito, é expectável observar-se uma subestimativa da prevalência, principalmente nas doenças raras com diagnóstico complexo e são vários os motivos que o justificam. Para além da dificuldade de diagnóstico propriamente dita, muitas vezes a informação sobre a história natural da doença e a sua duração não são bem conhecidas, a par do diagnóstico ser frequentemente feito apenas em centros de referência aos quais alguns doentes têm dificuldade em conseguir chegar. (Teltsch 2014) Se pensarmos nas DRs progressivas – como o caso de algumas metabólicas – em que a acumulação progressiva de determinadas substâncias leva ao aparecimento de sintomas inespecíficos, ou à neurodegeneração progressiva, é fácil antecipar os imensos desafios que se colocam ao diagnóstico correto e atempado. (Blöß et al. 2017) (Rath et al. 2017)

E será que a prevalência de uma doença rara pode ser sobrestimada? A resposta é sim. Pensemos nos estudos que se baseiam em informação recolhida a partir de diferentes fontes de recolha de dados como, por ex. recolha de dados de registos hospitalares e de uma associação de doentes. Se não houver um identificador único por doente, este pode ser contabilizado mais do que uma vez. (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002)

1.4.1.2. Classificação

Embora a morbilidade e a mortalidade das DRs seja apreciável, muitas vezes passam quase indetetáveis nos sistemas de informação dos cuidados de saúde, em parte devido à falta de sistemas de codificação e classificação adequados. (Comissão Europeia 2008)(Luxner 2019)

Os Estados-Membros da UE acordaram em procurar assegurar que as doenças raras são adequadamente codificadas e detetáveis nos sistemas de informação em saúde, bem como em contribuir ativamente para desenvolver um inventário dinâmico e facilmente acessível das doenças raras na UE, baseado na rede Orphanet, essencial para melhorar a visibilidade das DRs nos sistemas de informação. A Orphanet atribui a cada doença rara um identificador único e estável – o ORPHA number – mas o sistema de pesquisa está ligado a outras nomenclaturas usadas na prática clínica. (Comissão Europeia 2014) (Cohen et al. 2010) (Rath et al. 2017) Numa consulta ao portal da Orphanet, podemos encontrar a seguinte informação, que ilustra bem a ausência de um sistema de classificação único: “Após selecionar a doença sobre a qual tem



interesse, poderá ver uma lista de todas de todas as classificações que contêm a doença selecionada.”

Atendendo à dificuldade de diagnóstico, já abordada e à dificuldade de codificação, por vezes verifica-se a codificação dos sintomas, até o diagnóstico estar estabelecido. (Cohen et al. 2010) (Luxner 2019)

A ausência de um sistema único de classificação acarreta uma probabilidade acrescida de não se conseguir identificar os doentes para efeitos de investigação epidemiológica, havendo diferentes tentativas e guindances com vista a solucionar este problema. (Luxner 2019) (European Union Committee of Experts on Rare Diseases 2013)

Têm sido feitos esforços junto da Organização Mundial de Saúde (OMS), com vista a uma revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID), um dos sistemas de classificação mais amplamente utilizado e criado pela OMS em 1990, com atualizações periódicas. Até muito recentemente, os códigos das doenças raras estavam dispersos ao longo da CID, sendo muito difícil a sua identificação e utilização normalizada. O reconhecimento desta necessidade traduziu-se na atribuição de códigos CID – que se tornaram oficiais em 1 outubro de 2018 – para três doenças (condições) raras: Distrofia muscular de Duchene (G71.01), síndrome de Angelman (Q93.51) e síndrome de Dravet (G40.419).

1.4.2 Fatores que afetam o denominador

Para falarmos sobre os fatores que podem afetar o denominador, interessa lembrar que o denominador da prevalência é a população em risco e, de acordo com as recomendações da Agência Europeia do Medicamento (EMA), deve incluir a população total da comunidade em estudo, ainda que a população em risco seja uma subpopulação desta (ex: cancro do ovário nas mulheres). Nas mesmas recomendações, a EMA define que, para condições cuja duração média seja inferior a 1 ano, a prevalência deve ser complementada com dados de incidência. (The

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002)

O fato dos doentes serem muitas vezes diagnosticados em centros de referência, que existem em número geralmente reduzido, recebendo pessoas de diferentes localizações, faz com que a população abrangida pelo centro de referência não seja conhecida, podendo causar dificuldades ao nível da estimativa do denominador. (Teltsch 2014)

1.5 – COMO ULTRAPASSAR A FALTA DE INFORMAÇÃO PARA CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DAS DOENÇAS RARAS?

O International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC), foi criado em 2011 para, entre outras coisas, promover o diagnóstico da maioria das DR até 2020. (Lochmüller, TorrentFarnell, et al. 2017) (Lochmüller, Le Cam, et al. 2017) (Boycott et al. 2017)

Abordamos de seguidas algumas opções metodológicas possíveis para aumentar e melhorar a informação que permita a caracterização epidemiológica das doenças raras.

1.5.1 Rastreios populacionais

Uma das formas de obter informação para calcular a prevalência de uma doença é através de rastreios populacionais. (Rahme and Joseph 1998)

Para as doenças que se manifestam à nascença, é possível fazer rastreio nesta altura. Um bom exemplo é o Programa Nacional de Diagnóstico Precoce existente em Portugal desde 1979, que inicialmente incluía apenas o rastreio da Fenilcetonúria (PKU) e atualmente engloba o rastreio de mais de 20 doenças que, quando identificadas precocemente, podem ser alvo de tratamento, permitindo o normal desenvolvimento das crianças afetadas.

O diagnóstico neonatal contribui para o diagnóstico precoce e para a gestão de um conjunto de doenças raras para as quais existem intervenções efetivas, capazes de mitigar consequências graves ou mesmo a morte. (Dharssi et al. 2017)

1.5.2 Revisões de literatura

As revisões de literatura constituem uma forma de obter informação acerca da prevalência, a partir da consulta da literatura. Tal como identificado pela Orphanet, num trabalho bibliográfico, quando se opta por esta abordagem há que estar alerta para a heterogeneidade metodológica que frequentemente se observa nos diferentes estudos, bem como para a necessidade de assumir por boa e válida a informação publicada nos mesmos, uma vez que é inviável validar a mesma. A par com esta dificuldade, a informação sobre prevalência pode estar sobrestimada por os estudos serem frequentemente de origem hospitalar, efetuados em regiões onde a doença é mais frequente. A acrescentar a isto, como já vimos, os estudos por vezes reportam incidência, prevalência ou prevalência à nascença como se fossem sinónimos e, nem sempre se consegue perceber como é que o indicador foi calculado e o que é que significa efetivamente. (Orphanet Report Series 2018)

1.5.3 Utilização de bases de dados de consumo de medicamentos

Inês e col (2018) publicaram a primeira estimativa nacional de polineuropatia amiloidótica familiar (paramiloidose) em Portugal, efetuada com base nos registos da prescrição eletrónica de medicamentos (PEM). Sendo Portugal um dos países do mundo com maior prevalência de PAF, o padrão de distribuição nacional desta doença não era conhecido, havendo apenas trabalhos que descreviam a prevalência na região Norte do país, onde a prevalência da doença é mais elevada. Em Portugal, os doentes diagnosticados com PAF têm direito à comparticipação integral de todos os medicamentos e produtos de saúde usados na gestão da sua condição, o que acontece através de um mecanismo especial de comparticipação, regulado no Despacho n.º 4521/2001, de 31 de Janeiro, o qual tem que constar de todas as prescrições. Por esta via e de acordo com o descrito no artigo, os autores conseguiram estimar a prevalência nacional de doentes diagnosticados. (Inês et al. 2018)

1.5.4 Estimativa de prevalência a partir dos registos hospitalares

As bases de dados hospitalares são uma fonte potencialmente interessante para a realização de estudos de prevalência de DRs. Trata-se de um método, em teoria, rápido e pouco dispendioso, uma vez que a base de dados já existe, contudo, na prática, reveste-se ainda de múltiplas dificuldades. Começa por exigir que cada doente tenha um identificador único, para evitar erros na quantificação. De seguida, colocam-se os problemas de codificação das DRs já antes abordados e a exigência de registos com informação completa e padronizada, o que nem sempre se verifica. (Ward 2005) (Lynn et al. 2017)

1.5.5 Estimativa da prevalência a partir da incidência

Já antes referimos que a prevalência das doenças raras é por vezes estimada com base nos dados de incidência e da relação conhecida entre ambas e expressa através da fórmula: $Prevalência = Incidência \times Duração\ Média\ da\ Doença$. (Orphanet Report Series 2018)

Auvin e col (2018) alertam para o fato de, para se obter uma estimativa precisa de prevalência a partir da incidência, ser frequentemente necessário entrar em linha de conta com a cronologia dos dados epidemiológicos, usando como caso de estudo o Síndrome de Dravet, também conhecido por epilepsia mioclónica grave da infância, normalmente relacionado com uma mutação genética, que se caracteriza por desenvolvimento psicomotor normal antes do início da epilepsia e crises convulsivas e que evolui de forma muito variável, com um diagnóstico muitas vezes complexo. (Auvin et al. 2018)

Se não forem efetuadas correções, a estimativa de prevalência a partir da incidência pode vir sobrestimada, pois ao longo de uma série temporal, a incidência pode aumentar, resultado da melhoria do diagnóstico, das tecnologias e do conhecimento.

1.5.6 Criação de registos de doenças raras, interoperabilidade e cooperação internacional

Os registos de pessoas com doença rara são extremamente importantes para o desenvolvimento da investigação clínica, planeamento de ensaios clínicos robustos, melhoria dos cuidados de saúde prestados ao doente e suporte à tomada de decisão na gestão em saúde e, constituem um sistema de informação de apoio às redes de referência europeias (European Reference Networks - ERNs). (Kodra et al. 2018) De resto, de acordo com a Diretiva 2011/24/EU, um dos objetivos primários das ERNs é “promover os registos de investigação (e) vigilância epidemiológica”. (Kodra et al. 2018) Para dar resposta a este desígnio, a Comissão Europeia fundou o EPIRARE e outros projetos de registo de doentes na UE, reconhecendo que tinham como objectivo estratégico a criação da Plataforma Europeia de Registo de Doentes com Doença Rara (RDR). (Taruscio et al. 2014) (Taruscio et al. 2015)

São vários os autores que sublinham a proliferação de bases de dados nos últimos anos e decorrente necessidade de se desenvolver uma norma com requisitos mínimos e recomendações que garantam a qualidade dos registos. (Kodra et al. 2018) (Solomon et al. 1991) Os registos de doentes devem ser agregáveis (linkáveis) a nível internacional e os procedimentos de recolha e extração de dados devem estar padronizados, permitindo, sempre que necessário, a utilização conjunta de informação (merge). Esta possibilidade de integração é particularmente premente no caso das doenças raras, em que há poucos doentes, com elevada dispersão geográfica e um número limitado de médicos especialistas. (Lochmüller, Badowska, et al. 2018) (Kodra et al. 2018) (Taruscio et al. 2015) (Council of the European Union 2011) (Julkowska et al. 2017)

Em Portugal, o INSA, em 2017, com o objetivo de contribuir para o desenho do registo nacional de doenças raras realizou um encontro com mais de 25 participantes, no qual se chegou à conclusão de que seria adequado “começar por estabelecer o registo de patologias (ou grupos de patologias) raras para as quais tenham sido, ou estejam

em vias de ser, estabelecidos Centros de Referência, designadamente, doenças hereditárias do metabolismo (incluindo as doenças lisossomais de sobrecarga), paramiloidose, cancros pediátricos raros, fibrose quísticas e coagulopatias congénitas.” (Direção-Geral da Saúde 2018b)

Quando se fala de registos de doentes, a proteção de dados individuais e os requisitos para aprovação pelas comissões de ética são tópicos atualmente muito discutidos e apontados por alguns como entrave. (Lochmüller, Torrent-Farnell, et al. 2017)

Resumidamente, os principais desafios que se colocam a um registo de pessoas com DR são os relacionados com: (i) falta de uniformidade nos sistemas de codificação de DR, cobertura geográfica, informação recolhida; (ii) ausência de partilha de informação, por falta de interoperabilidade das bases de dados, dos biobancos ou dos centros de referência; (iii) falta de sustentabilidade, por falta de compromisso de quem fornece dados, falta de financiamento, ou término do estudo, com conseqüente perda da informação e do investimento; (d) falta de utilidade para a investigação por ausência de controlo de qualidade ou padronização da informação. (Lochmüller, Evans, et al. 2018)

Atendendo à baixa prevalência das doenças raras, a possibilidade de combinar bases de dados é fundamental, principalmente nas doenças com prevalência mais baixa, ou nas situações em que o número de doentes no país é reduzido. (Harknett et al. 2011)



A Diretiva Europeia 2011/24/EU, fornece um quadro legal que incentiva a cooperação voluntária na rede europeia de referência, a qual é composta por centros de referência e por um mínimo de dez prestadores de cuidados de saúde provenientes de, pelo menos, oito Estados Membros. (Council of the European Union 2011) (Héon-Klin 2017) Como se pode perceber, a colaboração internacional é um aspeto fundamental na investigação, mormente no que respeita a doenças raras, em que os doentes e os especialistas são escassos e dispersos. Há mais de duas décadas que se desenvolvem esforços a nível nacional, europeu e internacional para robustecer a cooperação ao nível da investigação, mas também regulamentar, do financiamento e dos diferentes níveis de cuidados de saúde. (Lochmüller, Le Cam, et al. 2017) (Julkowska et al. 2017) (Aymé 2016) (Orphanet 2018) (Ng et al. 2018)

1.5.7 Participação ativa dos doentes

A participação ativa dos doentes é outro aspeto a considerar nas estratégias para melhorar a informação epidemiológica das doenças raras. O estudo RUDY (Rare UK Diseases of bone, joints and blood vessels) assenta numa plataforma online de suporte à rede clínica que se dedica às doenças raras no Reino Unido. Este estudo baseia-se numa abordagem inovadora à investigação clínica, na qual os doentes têm uma participação ativa. (Teare et al. 2017)

1.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Do que vimos, podemos concluir que a informação epidemiológica sobre doenças raras é geralmente escassa e discutível quanto à validade científica e à qualidade das fontes. A opção metodológica selecionada para fazer esta caracterização epidemiológica deve ser aquela que, sendo mais rigorosa, possibilita a identificação da maior quantidade de informação. Como vimos, são várias as opções identificadas, desde a realização de estudos epidemiológicos primários às revisões

Há mais de duas décadas que se desenvolvem esforços a nível nacional, europeu e internacional para robustecer a cooperação ao nível da investigação na área das doenças raras, mas também regulamentar, do financiamento e dos diferentes níveis de cuidados de saúde.

de literatura. Quando existem, as bases de dados e os registos de doentes são fontes inestimáveis para este propósito, desde que a forma como recolhem a informação esteja documentada e cumpra requisitos científicos.

As recomendações da EMA apontam para a necessidade da estimativa de prevalência se fazer acompanhar de uma discussão acerca dos potenciais viés, nomeadamente viés de seleção e viés de publicação. (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2002)

Existe muita investigação fragmentada e compartimentalizada sobre doenças raras, que conduz à duplicação de esforços, falta de massa crítica e utilização ineficiente de recursos, sendo uma barreira à otimização do diagnóstico e tratamento dos doentes. O estabelecimento de redes colaborativas, com a partilha entre vários peritos e de diferentes áreas, poderá ser a via para a otimização de conhecimento e competências. (Lochmüller, Torrent-Farnell, et al. 2017)

Neste futuro próximo, acreditamos que a Informação e Tecnologia (I&T) poderão vir a desempenhar um papel muito relevante na criação de bases de dados robustas, interoperacionais, num contexto internacional, com informação estandardizada, tão necessárias à caracterização epidemiológica das doenças e à sua eventual classificação como doença rara. Este desenvolvimento é fundamental para uma melhor caracterização epidemiológica destas doenças, que tem uma relevância vital para a vida dos medicamentos órfãos, mas também para a planificação da estrutura de prestação de cuidados de saúde à pessoas com doença rara.

BIBLIOGRAFIA:

Aronson, J.K. 2006. "Rare Diseases and Orphan Drugs." *British Journal of Clinical Pharmacology* 61 (3). Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.: 243–45. doi:10.1002/9781118312087.ch13.

Auvin, Stéphane, John Irwin, Paul Abi-aad, and Alysia Battersby. 2018. "The Problem of Rarity : Estimation of Prevalence in Rare Disease." *Value in Health* 21 (5). Elsevier Inc.: 501–7. doi:10.1016/j.jval.2018.03.002.

Aymé, Ségolène. 2016. "IRDIRC-Recommended." *European Journal of Human Genetics* 24 (7): 955–955. doi:10.1038/ejhg.2015.236.

Badapanda, Chandan, and Hemant Gupta. 2016. "RareDDB: An Integrated Catalog of Rare Disease Database." *Clinical & Medical Biochemistry Open Access* 2 (1): 1–7. doi:10.4172/2471-2663.1000111.

Blay, Jean Yves, Jean Michel Coindre, Françoise Ducimetière, and Isabelle Ray-Coquard. 2016. "The Value of Research Collaborations and Consortia in Rare Cancers." *The Lancet Oncology* 17 (2): e62–69. doi:10.1016/S1470-2045(15)00388-5.

Blöß, Susanne, Christian Klemann, Ann-katrin Rother, Sandra Mehmecke, Ulrike Schumacher, Urs Mücke, Martin Mücke, et al. 2017. "Diagnostic Needs for Rare Diseases and Shared Prediagnostic Phenomena: Results of a German-Wide Expert Delphi Survey." Edited by Francesc Palau. *PLOS ONE* 12 (2): e0172532. doi:10.1371/journal.pone.0172532.

Boycott, Kym M, Ana Rath, Jessica X Chong, Taila Hartley, Fowzan S Alkuraya, Gareth Baynam, Anthony J Brookes, et al. 2017. "International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases." *The American Journal of Human Genetics* 100 (5): 695–705. doi:10.1016/j.ajhg.2017.04.003.

Cohen, Irun R, Abel Lajtha, John D Lambris, and Rodolfo Paoletti. 2010. *Rare Diseases Epidemiology*. Edited by Manuel Posada de la Paz and Stephen C. Groft. Vol. 686. Advances in Experimental Medicine and Biology. Dordrecht: Springer Netherlands. doi:10.1007/978-90-481-9485-8.

Comissão Europeia. 2008. "Consulta Pública. Doenças Raras: Os Desafios Da Europa." *C2-Informação Sanitária*, no. 352: 1–20.

Comissão Europeia. 2014. "Relatório Sobre a Implementação Da Comunicação Da Comissão Sobre Doenças Raras: Desafios Para a Europa." COM (2014) 548 final, Bruxelas

Commission of the European Communities. 2008. "Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's Challenges." Brussels, Belgium.

Communications, Nature. 2018. "Epidemiology Is a Science of High Importance." *Nature Communications* 9 (1): 3–4. doi:10.1038/s41467-018-04243-3.

Council of the European Union. 2011. "Directive on the Application of Patients' Rights in Cross-Border Healthcare." *Official Journal of the European Union* 88 (February): 45–65. doi:10.3233/PPL-2011-0333.

Dawkins, Hugh J.S., Ruxandra Draghia-Akli, Paul Lasko, Lilian P.L. Lau, Anneliene H. Jonker, Christine M. Cuttillo, Ana Rath, et al. 2018. "Progress in Rare Diseases Research 2010–2016: An IRDiRC Perspective." *Clinical and Translational Science* 11 (1): 11–20. doi:10.1111/cts.12501.

Derayah, Simin, Alireza Kazemi, Reza Rabiei, Azamossadat Hosseini, and Hamid Moghaddasi. 2018. "National Information System for Rare Diseases with an Approach to Data Architecture: A Systematic Review." *Intractable & Rare Diseases Research* 7 (3): 156–63. doi:10.5582/irdr.2018.01065.

Dharssi, Safiyya, Durhane Wong-Rieger, Matthew Harold, and Sharon Terry. 2017. "Review of 11 National Policies for Rare Diseases in the Context of Key Patient Needs." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1). Orphanet Journal of Rare Diseases: 63. doi:10.1186/s13023-017-0618-0.

Direção-Geral da Saúde. 2018a. "Estratégia Integrada sobre as Doenças Raras 2015-2020." Lisboa, Portugal.

Direção-Geral da Saúde. 2018b. "Relatório Intercalar sobre a Implementação da Estratégia Integrada sobre as Doenças Raras 2015-2020. (Ano 2017)." Lisboa, Portugal.

European Union Committee of Experts on Rare Diseases. 2013. "EUCERD Core Recommendations On Rare Disease Patient Registration And Data Collection To The European Commission , Member States.," no. June.

Eurordis - European Organisation for Rare Diseases. 2005. "Rare Diseases : Understanding This Public Health Priority ." Paris, France.

Gordis, Leon. (2009). *Epidemiology*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders

Harknett, E. C., W. Y.C. Chang, S. Byrnes, J. Johnson, R. Lazor, M. M. Cohen, B. Gray, et al. 2011. "Use of Variability in National and Regional Data to Estimate the Prevalence of Lymphangiomyomatosis." *Qjm* 104 (11): 971–79. doi:10.1093/qjmed/hcr116.

Héon-Klin, Véronique. 2017. "European Reference Networks for Rare Diseases: What Is the Conceptual Framework?" *Orphanet Journal of Rare Diseases* 12 (1). Orphanet Journal of Rare Diseases: 137. doi:10.1186/s13023-017-0676-3.

Inês, M., T. Coelho, I. Conceição, F. Duarte-Ramos, M. De Carvalho, and J. Costa. 2018. "Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study." *Neuroepidemiology*. doi:10.1159/000490553.

Jansen-van der Weide, Marijke C., Charlotte M. W. Gaasterland, Kit C. B. Roes, Caridad Pontes, Roser Vives, Arantxa Sancho, Stavros Nikolakopoulos, Eric Vermeulen, and Johanna H. van der Lee. 2018. "Rare

Disease Registries: Potential Applications towards Impact on Development of New Drug Treatments.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 13 (1). Orphanet Journal of Rare Diseases: 154. doi:10.1186/s13023-018-0836-0.

Julkowska, D, C P Austin, C M Cutillo, D Gancberg, C Hager, J Halftermeyer, A H Jonker, et al. 2017. “The Importance of International Collaboration for Rare Diseases Research: A European Perspective.” *Gene Therapy* 24 (9). Nature Publishing Group: 562–71. doi:10.1038/gt.2017.29.

Kodra, Yllka, Jérôme Weinbach, Manuel Posada-de-la-Paz, Alessio Coi, S. Lemonnier, David van Enckevort, Marco Roos, et al. 2018. “Recommendations for Improving the Quality of Rare Disease Registries.” *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (8): 1644. doi:10.3390/ijerph15081644.

Leadley, Regina M., Shona Lang, Kate Misso, Trudy Bekkering, Janine Ross, Takeyuki Akiyama, Michael Fietz, et al. 2014. “A Systematic Review of the Prevalence of Morquio A Syndrome: Challenges for Study Reporting in Rare Diseases.” *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9: 173. doi:10.1186/s13023-014-0173-x.

Lochmüller, Hanns, Dorota M Badowska, Rachel Thompson, Nine V Knoers, Annemieke Aartsma-Rus, Ivo Gut, Libby Wood, et al. 2018. “RD-Connect, NeurOmics and EURenOmics: Collaborative European Initiative for Rare Diseases.” *European Journal of Human Genetics* 26 (6). Springer US: 778–85. doi:10.1038/s41431-018-0115-5.

Lochmüller, Hanns, David Evans, Wildon Farwell, Richard Finkel, Nathalie Goemans, Mencia de Lemus, Vitaliy Matyushenko, et al. 2018. “Position Statement: Sharing of Clinical Research Data in Spinal Muscular Atrophy to Accelerate Research and Improve Outcomes for Patients.” *Journal of Neuromuscular Diseases* 5 (2): 131–33. doi:10.3233/JND-180325.

Lochmüller, Hanns, Yann Le Cam, Anneliene H Jonker, Lilian PL Lau, Gareth Baynam, Petra Kaufmann, Paul Lasko, Hugh JS Dawkins, Christopher P Austin, and Kym M Boycott. 2017. “IRDiRC Recognized Resources: A New Mechanism to Support Scientists to Conduct Efficient, High-Quality Research for Rare Diseases.” *European Journal of Human Genetics* 25 (2): 162–65. doi:10.1038/ejhg.2016.137.

Lochmüller, Hanns, Josep Torrent-Farnell, Yann Le Cam, Anneliene H. Jonker, Lilian PI Lau, Gareth Baynam, Petra Kaufmann, et al. 2017. “The International Rare Diseases Research Consortium: Policies and Guidelines to Maximize Impact.” *European Journal of Human Genetics* 25 (12). Springer US: 1293–1302. doi:10.1038/s41431-017-0008-z.

Lopes, Pedro, and José Luís Oliveira. 2013. “An Innovative Portal for Rare Genetic Diseases Research: The Semantic Diseasecard.” *Journal of Biomedical Informatics* 46 (6). Elsevier Inc.: 1108–15. doi:10.1016/j.jbi.2013.08.006.

Luxner, Larry. 2019. “ICD-10 Codes, ‘Really Important’ to Rare Disease Patients, Soon Up for Fresh Consideration.” *Muscular Dystrophy News*.

Lynn, Stephen, Victoria Hedley, Antonio Atalaia, Teresinha Evangelista, and Kate Bushby. 2017. “How the EUCERD Joint Action Supported Initiatives on Rare Diseases.” *European Journal of Medical Genetics* 60 (3). Elsevier Masson SAS: 185–89. doi:10.1016/j.ejmg.2017.01.002.

Mathoulin-Pélissier, S., C. Chevreau, C. Bellera, E. Bauvin, M. Savès, P. Grosclaude, S. Albert, et al. 2014. “Adherence to Consensus-Based Diagnosis and Treatment Guidelines in Adult Soft-Tissue Sarcoma Patients: A French Prospective Population-Based Study.” *Annals of Oncology* 25 (1): 225–31. doi:10.1093/annonc/mdt407.

Naito, Mariko. 2014. “Utilization and Application of Public Health Data in Descriptive Epidemiology.” *Journal of Epidemiology* 24 (6): 435–36. doi:10.2188/jea.je20140182.

Ng, David M, Amanda J Hooper, Matthew I Bellgard, and John R. Burnett. 2018. “The Role of Patient Registries for Rare Genetic Lipid Disorders.” *Current Opinion in Lipidology* 29 (2): 156–62. doi:10.1097/MOL.0000000000000485.

Orphanet. 2018. “Rare Disease Registries in Europe.” *Orphanet* 2018 (January): 1–37. doi:10.1016/j.bbr.2014.08.039.

Orphanet Report Series. 2018. “Prevalence and Incidence of Rare Diseases : Bibliographic Data.”

Porta, Miguel. 2014. *A Dictionary of Epidemiology*. International Epidemiological Association, Inc. New York, USA. doi:10.1088/1751-8113/44/8/085201.

Rahme, Elham, and Lawrence Joseph. 1998. “Estimating the Prevalence of a Rare Disease: Adjusted Maximum Likelihood.” *Journal of the Royal Statistical Society Series D: The Statistician* 47 (1): 149–58. doi:10.1111/1467-9884.00120.

Rath, Ana, Valérie Salamon, Sandra Peixoto, Virginie Hivert, Martine Laville, Berenice Segrestin, Edmund A M Neugebauer, et al. 2017. “A Systematic Literature Review of Evidence-Based Clinical Practice for Rare Diseases: What Are the Perceived and Real Barriers for Improving the Evidence and How Can They Be Overcome?” *Trials* 18 (1). Trials: 556. doi:10.1186/s13063-017-2287-7.

Ray-Coquard, Isabelle, Eric Pujade Lauraine, Axel Le Cesne, Patricia Pautier, Marie Cecile Vacher Lavenue, Annalisa Trama, Paolo Casali, Jean Michel Coindre, and Jean Yves Blay. 2017. “Improving Treatment Results with Reference Centres for Rare Cancers: Where Do We Stand?” *European Journal of Cancer* 77. Elsevier Ltd: 90–98. doi:10.1016/j.ejca.2017.02.006.

Richter, Trevor, Sandra Nestler-Parr, Robert Babela, Zeba M Khan, Theresa Tesoro, Elizabeth Molsen, and Dyfrig A Hughes. 2015. “Rare Disease Terminology and Definitions—A Systematic Global Review: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group.” *Value in Health* 18 (6). Elsevier: 906–14. doi:10.1016/j.jval.2015.05.008.

Solomon, D J, R C Henry, J G Hogan, G H Van Amburg, and J Taylor. 1991. "Evaluation and Implementation of Public Health Registries." *Public Health Reports (Washington, D.C. : 1974)* 106 (2): 142–50.

Stoller, James K. 2018. "The Challenge of Rare Diseases." *Chest* 153 (6). Elsevier Inc: 1309–14. doi:10.1016/j.chest.2017.12.018.

Taruscio, Domenica, Emanuela Mollo, Sabina Gainotti, Manuel Posada de la Paz, Fabrizio Bianchi, and Luciano Vittozzi. 2014. "The EPIRARE Proposal of a Set of Indicators and Common Data Elements for the European Platform for Rare Disease Registration." *Archives of Public Health = Archives Belges de Santé Publique* 72 (1): 35. doi:10.1186/2049-3258-72-35.

Taruscio, Domenica, Luciano Vittozzi, Remy Choquet, Ketil Heimdal, Georgi Iskrov, Yllka Kodra, Paul Landais, et al. 2015. "National Registries of Rare Diseases in Europe: An Overview of the Current Situation and Experiences." *Public Health Genomics* 18 (1): 20–25. doi:10.1159/000365897.

Taruscio, Domenica, Luciano Vittozzi, Adele Rocchetti, Paola Torrerri, and Luca Ferrari. 2018. "The Occurrence of 275 Rare Diseases and 47 Rare Disease Groups in Italy. Results from the National Registry of Rare Diseases." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (7): 1470. doi:10.3390/ijerph15071470.

Teare, Harriet J.A., Joanna Hogg, Jane Kaye, Raashid Luqmani, Elaine Rush, Alison Turner, Laura Watts, Melanie Williams, and M. Kassim Javaid. 2017. "The RUDY Study: Using Digital Technologies to Enable a Research Partnership." *European Journal of Human Genetics* 25 (7). Nature Publishing Group: 816–22. doi:10.1038/ejhg.2017.57.

Teltsch, Dana Y. 2014. "Estimation of the Prevalence of Very Rare Diseases Based on Data From Specialized Treatment Centers : Approaches for the Identification of the Reference Population."

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - EMEA. 2002. "Points To Consider on the Calculation and Reporting of the Prevalence of a Points To Consider on the Calculation and Reporting Of a Condition for Orphan Designation." COMP/436/01, London

Ward, Michael. 2005. "Estimating Rare Disease Prevalence From Administrative Hospitalization Databases." *Epidemiology* 16 (2): 270–72.

Yáñez-Muñoz, R J. 2017. "10 Years of Rare Disease Day." *Gene Therapy* 24 (2). Nature Publishing Group: 67–67. doi:10.1038/gt.2017.7.

2

TESTES GENÉTICOS NA PRÁTICA CLÍNICA

João Parente Freixo | Rui Gonçalves

Serviço de Genética Médica,
Hospital Dona Estefânia, Centro Hospitalar Lisboa Central

Por definição, doenças raras são aquelas com uma incidência inferior a 1 em cada 2000 indivíduos da população geral¹. De acordo com a base de dados *Online Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) estima-se, à data, que existam cerca de 8 mil doenças raras, das quais cerca de 80% terão uma etiologia genética.² À volta de 2/3 das doenças raras descritas manifestam-se em idade pediátrica¹, correspondendo muitas delas a patologias complexas, multissistémicas e com amplo espectro de gravidade clínica.

Coletivamente, este grupo de doenças é responsável por 35% das mortes no 1º ano de vida em países desenvolvidos e por uma significativa fração (~30%) das causas de admissão hospitalar pediátrica.^{3,4}

Assim, com a crescente capacidade para controlar as doenças infecciosas e as associadas a carências nutricionais, este grupo de patologias, apesar de raras, representa no seu conjunto uma das maiores, senão já a maior, causa de morbilidade e mortalidade infantil nos países desenvolvidos.

A identificação da alteração molecular exata (genótipo) responsável pelas características clínicas de uma determinada doença (fenótipo), independentemente da sua maior ou menor prevalência na população geral, é considerada a trave mestra da medicina individualizada e de precisão.

A medicina de precisão é já reputada como a forma mais adequada e segura de se fazer prática clínica e tem sido com esse foco que a comunidade médica e científica tem vindo a desenvolver as suas ferramentas de diagnóstico e tratamento. Para uma criança com uma doença genética rara, um diagnóstico genético robusto permite o acesso a informação médica na literatura especializada, proporcionando recomendações mais sólidas para os cuidados de seguimento e tratamento mais adequados, para além de possibilitar o acesso a grupos de suporte dirigidos, tais como as associações de doentes, reduzindo o isolamento social a que muitas destas famílias ficam sujeitas. Um diagnóstico genético definitivo permite ainda uma determinação precisa do risco de recorrência familiar e para a descendência, proporcionando um planeamento familiar individualizado e o acesso às opções e técnicas reprodutivas disponíveis.

No entanto, alcançar um diagnóstico genético pode ser muito desafiante. A complexidade da organização e de expressão fisiológica do genoma humano constituem ainda, segredos bem guardados.

Na apreciação médica de um quadro clínico suspeito de doença genética é essencial juntar as “peças do *puzzle*” que incluem dados da saúde familiar, informações sobre a evolução da gravidez, problemas neonatais, história natural da doença, exames complementares de diagnóstico já realizados, exame objetivo detalhado, elaborar hipóteses de diagnóstico e propor a correcta abordagem técnica e científica através dos exames de análise genética e não genética (ex: bioquímica).

2.1 Mecanismos mutacionais e testes genéticos	36
2.1.1 Doenças causadas por alterações cromossómicas	36
2.1.2 Doenças causadas por variantes monogénicas	42
2.1.3 Doenças causadas por mecanismos epigenéticos	52
2.2 Considerações finais	53

2.1 MECANISMOS MUTACIONAIS E TESTES GENÉTICOS

As doenças genéticas resultam de uma ou mais alterações ou variantes do código genético num determinado indivíduo. Os mecanismos mutacionais responsáveis por essas alterações/variantes podem ser múltiplos e dividem-se, de forma genérica, em alterações cromossómicas, monogénicas mendelianas e não-mendelianas, epigenéticas, poligénicas e multifatoriais.

O estudo genético adequado para se alcançar um diagnóstico depende, em grande medida, do mecanismo mutacional responsável pelo quadro clínico do doente em estudo. É esta dicotomia; quadro clínico/variante genética que motiva a exploração das fronteiras do conhecimento sobre a saúde e os mecanismos celulares da doença. Atualmente é possível obter o esclarecimento etiológico sobre a maioria das alterações cromossómicas, as doenças monogénicas e algumas das patologias de etiologia poligénica e epigenética. Apesar dos avanços científicos verificados na área do diagnóstico genético existem áreas “cinzentas” como o contributo individual das variantes em diferentes genes nas doenças poligénicas, os mecanismos epigenéticos, as regiões não codificantes do ácido desoxirribonucleico (DNA) (regiões intrónicas e intergénicas), ou o papel das diferentes moléculas de ácido ribonucleico (RNA) na regulação da expressão do próprio Genoma.

2.1.1 Doenças causadas por alterações cromossómicas

Cerca de 1/150 nados vivos apresenta uma alteração cromossómica. Ainda assim, este número representa apenas uma pequena fração do total de fetos portadores deste tipo de mutação uma vez que a grande maioria resulta em morte fetal *in útero*. Estima-se que cerca de 50% de todos os abortos espontâneos ocorridos no primeiro trimestre e 20% dos ocorridos no 2º trimestre envolvam uma anomalia cromossómica⁵. As anomalias cromossómicas podem dividir-se em alterações numéricas e estruturais. As alterações cromossómicas numéricas, envolvendo os autossomas (pares 1 a 22) ou os cromossomas sexuais (cromossomas X e Y) resultam maioritariamente de erros da

divisão meiótica materna ou paterna. A base bioquímica responsável por este tipo de erros de divisão é, à data, ainda desconhecida. No entanto, o aumento da idade materna tem uma relação directa com o aumento da incidência de algumas destas anomalias. No entanto, na população em geral, as anomalias cromossómicas estruturais dos autossomas são mais prevalentes. Este tipo de alterações pode resultar de rearranjos entre dois ou mais cromossomas (intercromossómicas), p.ex: as translocações, ou no mesmo cromossoma (intracromossómicas), p.ex: as inversões, as deleções e as duplicações. As inserções podem ser tanto inter como intracromossómicas. O estudo das alterações cromossómicas é, normalmente, realizado através das técnicas de citogenética convencional e/ou molecular.



Cariótipo

O cariótipo - técnica de citogenética convencional - é o resultado visual do processo de organização e emparelhamento de todos os cromossomas de um organismo, proporcionando uma fotografia do número e da forma desses cromossomas. De forma a termos uma representação gráfica, idealizemos o cariótipo como um exame que consegue visualizar os “prédios” de informação genética, que na nossa espécie são 46 (cromossomas). Esta técnica permite apenas identificar alterações genéticas grosseiras – de tamanho maior ou igual a 5-10 Mb. O cariótipo pode revelar qualquer alteração cromossómica numérica (aneuploidia), tal como a trissomia 21 (Síndrome de Down), assim como alterações estruturais mais subtis como translocações, deleções, duplicações ou inversões desde que superiores à capacidade de resolução da técnica. As técnicas de citogenética molecular permitem caracterizar, com maior precisão, alterações cromossómicas, particularmente, mas não só estas, alterações de pequenas dimensões que impliquem desequilíbrios genómicos, isto é, ganhos ou perdas de material genético (deleções e duplicações). Este tipo de estudo pode ser feito de uma forma dirigida a um determinado locus com o FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*), o MLPA (*Multiplex Ligation dependent Probe Amplification*) e o qPCR (*quantitative Polymerase Chain Reaction*) ou a partir de uma abordagem genómica, abrangente, com as diferentes técnicas de Análise Cromossómica por Micro-array (CMA).

FISH

A técnica de FISH consiste numa tecnologia que se baseia na natureza complementar das cadeias de DNA. Fragmentos de DNA selecionados, constituídos por nucleótidos acoplados a fluorocromos, são utilizados como sondas que irão hibridizar, ou não, em sequências de DNA complementar presente nas células em estudo. Posteriormente, o resultado da hibridização é visualizado num microscópio de fluorescência. Esta técnica permite localizar a posição cromossómica de sequências de DNA específicas

e foi inicialmente desenvolvida como ferramenta de mapeamento para delinear a posição cromossómica de determinados genes e *loci* polimórficos. Rapidamente demonstrou, no entanto, grande utilidade no diagnóstico de aneuploidias comuns, síndromes de microdeleção/microduplicação, como a deleção 7q15.23 associada à Síndrome de Williams, rearranjos subteloméricos e cromossómicos.

Com o desenvolvimento tecnológico e científico e o aparecimento de técnicas com uma maior capacidade de caracterização destas alterações moleculares, a técnica de FISH tem sido progressivamente menos utilizada no diagnóstico de doenças genéticas. No entanto, a sua utilidade na área do diagnóstico oncológico tem dado origem a grandes progressos, nomeadamente no que respeita à caracterização molecular de tumores hematológicos e sólidos, utilizando painéis de sondas específicas para ganhos e perdas de material genético e rearranjos cromossómicos somáticos, recorrentes, sendo considerada uma das ferramentas de maior crescimento e esperança no diagnóstico precoce destas patologias.⁶

MLPA

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) é uma técnica relativamente recente, descrita pela primeira vez em 20027, capaz de identificar variações do número de cópias ao nível génico, particularmente os exões de um determinado gene ou grupo de genes de interesse. Esta abordagem, pela sua capacidade de caracterização de forma mais precisa deste tipo de alterações, tem sido utilizada no diagnóstico de algumas síndromes de microdeleção/duplicação, tais como da região 22q11. Outras aplicações para esta técnica serão discutidas posteriormente quando forem abordadas as doenças causadas por variantes monogénicas.

qPCR

A técnica de qPCR (*Quantitative PCR*) baseia-se na comparação quantitativa dos produtos de amplificação de um determinado locus (com um número de cópias desconhecido) com um locus de referência (com um número de cópias conhecido).

Trata-se de uma técnica barata e rápida, há muito tempo aplicada na pesquisa rápida de aneuploidias em diagnóstico pré-natal.

Tal como o MLPA, a técnica de qPCR tem outras aplicabilidades, nomeadamente a caracterização de forma muito precisa de CNVs génicas ou intragénicas. A aplicação destas técnicas ao nível génico será também aludida mais adiante neste manuscrito, na abordagem diagnóstica às doenças monogénicas.

CMA

A introdução na prática clínica e a rápida evolução das diferentes técnicas de Análise Cromossómica por Micro-array (CMA), ou cariótipo molecular, permitiu um incremento significativo aos 5Mb de capacidade de resolução impostos pela citogenética convencional.

Esta abordagem é, atualmente, a primeira linha na investigação etiológica de doentes com atraso global do desenvolvimento psicomotor (ADPM), incapacidade intelectual, anomalias congénitas múltiplas e isoladas e alterações neurocomportamentais, não enquadráveis numa síndrome genética monogénica identificável.^{8,9}

A CMA tem como principal finalidade a deteção de desequilíbrios genómicos secundários a CNVs. A capacidade de resolução das diferentes plataformas disponíveis tem-se tornado progressivamente maior, estando nesta altura disponíveis plataformas de alta resolução com capacidade para detetar desequilíbrios genómicos de muito pequenas dimensões. Esta evolução tem permitido um aumento dramático do número de CNVs detetadas o que, por um lado, favorece a capacidade diagnóstica do exame mas, por outro lado, aumenta a probabilidade de deteção de variantes de significado clínico incerto.¹⁰⁻¹⁵

Existem, genericamente, duas técnicas de CMA diferentes – o *array* CGH e o *SNP array*. O *array* CGH é, atualmente, a tecnologia de CMA mais amplamente utilizada para deteção de CNVs. Esta técnica baseia-se na hibridização de milhões de sondas ao longo de todo o genoma, utilizando uma análise comparativa em

A medicina de precisão é já reputada como a forma mais adequada e segura de se fazer prática clínica e tem sido com esse foco que a comunidade médica e científica tem vindo a desenvolver as suas ferramentas de diagnóstico e tratamento.

relação a uma amostra controlo. Uma das vantagens desta abordagem é a possibilidade de enriquecer determinadas regiões/genes de interesse para obter uma maior capacidade de resolução, podendo mesmo atingir resoluções exónicas. A CMA por *SNP array* utiliza sondas dirigidas a nucleótidos polimórficos (SNP) de interesse, ao longo de todo o genoma. Esta abordagem permite não só identificar o número de cópias daquele SNP na amostra, como também fazer a genotipagem desses SNPs. Apesar do constante aumento do número de sondas utilizadas para os diferentes SNPs ter levado a que a capacidade de resolução obtida com esta abordagem seja cada vez mais satisfatória, as CMA baseadas em *SNP array* apenas atingem capacidades resolutivas muito abaixo da alcançada pelas plataformas de alta resolução baseadas em *array* CGH. A identificação do genótipo dos diferentes SNPs alvo possibilita a deteção de regiões de perda de heterozigotia (LOH), informação que poderá ser de grande utilidade. Regiões de LOH não são mais do que zonas do genoma onde se verifica a existência de regiões de homozigotia mais extensas e/ou numerosas do que o esperado. Existem dois principais mecanismos que explicam este fenómeno - dissomia uniparental (DUP) e consanguinidade parental – com características próprias de tamanho e distribuição, destas regiões. A existência de regiões de LOH, independentemente do mecanismo causal subjacente, aumentam ligeiramente o risco para doenças genéticas de hereditariedade autossómica recessiva (AR). Assim, a identificação destas regiões e posterior determinação do seu conteúdo génico, e sua correlação com o fenótipo clínico do doente, pode indicar-

-nos um ou mais genes candidatos, responsáveis por patologias AR. Por outro lado, perante uma região de LOH secundária a um fenómeno de DUP, para além do risco de doenças AR, deve ser equacionada a hipótese de defeitos de imprinting genómico e, quando se tratar de uma região sujeita a esse tipo de fenómeno, ponderar o estudo de metilação ou a determinação da origem parental dessa região.

Nesta altura, é já possível a utilização de plataformas de CMA que combinam estas duas técnicas (*array CGH* e *SNP array*). Esta abordagem combinada, já aplicável na prática clínica, permite uma cobertura genómica ampla, de alta resolução, possibilitando a identificação de CNVs de pequenas dimensões (até ao nível exónico em determinados genes de interesse) e a identificação de regiões de LOH, combinando as mais-valias e colmatando as limitações de cada uma das tecnologias.

2.1.2 Doenças causadas por variantes monogénicas

Doenças genéticas monogénicas são aquelas que são causadas pela presença de uma ou mais variantes patogénicas num único gene.

Estão atualmente descritas, na base de dados OMIM, 5220 fenótipos de causa monogénica determinada (última atualização a 29 de Setembro de 2018)² e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que o número de patologias de etiologia monogénica deverá ultrapassar os 10.000¹⁶. Estas patologias são, por vezes, referidas como as “doenças genéticas puras” uma vez que a sua natureza e o conseqüente fenótipo depende, em teoria, de um único erro num único gene, e da função que esse gene executa. Na prática, esta premissa, muitas vezes, não se verifica. As características da variante mutacional e o seu efeito no funcionamento do gene, assim como a variabilidade fenotípica, ou mesmo a incompleta penetrância, verificada em, virtualmente, todas as patologias genéticas (incluindo as monogénicas) evidencia o papel, essencialmente desconhecido, de outras regiões do genoma e do ambiente, na modulação do fenótipo e da gravidade das doenças genéticas.

As doenças monogénicas podem dividir-se de acordo com o modo de hereditariedade

exibido, seja ele mendeliano como é o caso das doenças de hereditariedade autossómica dominante (AD) e autossómica recessiva (AR) ou não mendeliano como as doenças de hereditariedade ligada aos cromossomas sexuais, em que a variante responsável pelo fenótipo se encontra num gene presente no cromossoma X e/ou Y, de hereditariedade mitocondrial quando a variante patogénica se encontra num dos 37 genes que compõem o DNA mitocondrial ou ainda variantes monogénicas pontuais presentes em genes sujeitos a fenómenos de imprinting. As doenças causadas por expansão de tripletos, apesar de monogénicas, serão tratadas num parágrafo próprio uma vez que requerem a utilização de técnicas de diagnóstico genético próprias.

As mutações responsáveis pelas doenças monogénicas podem, genericamente, dividir-se em variantes de sequência, rearranjos intragénicos, expansão de repetições nucleotídicas e alteração do padrão de metilação.

Variantes do genótipo

As variações de sequência, herdadas ou de novo, são o principal mecanismo mutacional responsável pelas doenças monogénicas¹⁷. Duas principais técnicas são utilizadas para identificação de variantes de sequência, a técnica de sequenciação de Sanger e a técnica de sequenciação de próxima geração (NGS).

Sequenciação de Sanger

O princípio da técnica de sequenciação de Sanger baseia-se na metodologia de PCR. Através da utilização de primers, especificamente desenhados para um determinado gene, e de nucleótidos livres, ligados a fluorocromos. Esta técnica permite a sequenciação de fragmentos de DNA de pequenas dimensões e, de uma forma geral, é utilizada para sequenciação de um único gene. Esta abordagem monogénica aplica-se quando existe uma suspeita diagnóstica concreta e um gene candidato muito promissor. Tendo em conta o crescente número de genes causadores

de doença identificados e os conceitos de heterogeneidade genética e fenotípica (vários genes responsáveis por fenótipos sobreponíveis e um mesmo gene responsável por diferentes fenótipos) inerentes à grande maioria das doenças genéticas, a abordagem gene a gene que a técnica de sequenciação por Sanger condiciona torna-a pouco eficiente, implicando muitas vezes um grande consumo de tempo e de recursos monetários associado a uma taxa de diagnóstico, geralmente, pouco satisfatória. Apesar de tudo, dada a sua elevada sensibilidade e especificidade, a técnica de sequenciação de Sanger continua a ter um papel presente, muito importante, quer no diagnóstico primário, quer na confirmação de variantes identificadas por outras técnicas de sequenciação, das doenças monogénicas causadas por variações da sequência.

NGS

Sequenciação de Próxima Geração (Next Generation Sequencing – NGS) é o termo escolhido para descrever uma inovadora técnica de sequenciação de DNA que surgiu na década de 2000. Esta técnica permite a sequenciação de milhões de pequenos fragmentos de DNA em paralelo. Assim, em contraste com a técnica de sequenciação de Sanger, a sequenciação por NGS oferece a possibilidade de uma sequenciação massiva de grandes porções de DNA que poderão incluir múltiplos genes de interesse ou até mesmo todos os genes do genoma humano, reduzindo o tempo e, na maioria das vezes, os custos inerentes ao diagnóstico genético “gene-a-gene” que a técnica de sequenciação de Sanger impõe.

Muitas têm sido as aplicações desta inovadora técnica na atual prática clínica e que veio alterar não só o paradigma do diagnóstico genético, mas o da própria medicina, da prestação de cuidados e da investigação em saúde.

Genericamente, esta metodologia é aplicada na prática clínica das seguintes maneiras: sequenciação dirigida de painel de genes de interesse, sequenciação do exoma clínico (mendelioma) e sequenciação total do exoma (WES).

Um painel de genes dirigido é desenhado de forma a incluir os genes de interesse para determinadas condições clínicas, seja dirigido a uma única patologia com heterogeneidade genética (mais do que um gene responsável pela mesma doença), p.e. esclerose tuberosa ou miocardiopatia

hipertrófica, ou a um grupo de patologias com características clínicas sobreponíveis, como o grande grupo das encefalopatias epiléticas ou das ataxias cerebelosas, entre outros. Esta abordagem é, portanto, vantajosa quando aplicada a doentes com um diagnóstico clínico bem estabelecido de uma patologia que apresente as condições acima mencionadas, sendo a sua aplicação mais eficiente do que a sequenciação de Sanger. Adicionalmente, a aplicação da técnica de sequenciação por NGS em painéis de genes pode ser mais vasta, sendo o tamanho dos painéis virtualmente ilimitado e podendo incluir diferentes e diversificados grupos de patologias. A utilização de painéis de genes mais alargados permite obter, de forma rápida, informação sobre um maior número de genes e, conseqüentemente, de eventuais alterações genéticas correlacionáveis com a clínica do doente e que esclareçam a sua etiologia.

A sequenciação do exoma clínico, também designado medelioma, exoma OMIM, entre outras denominações, resume-se à sequenciação dos exões de todos os genes reconhecidamente associados a um fenótipo clínico e, na maioria das vezes, já incluídos na base de dados OMIM. Os genes incluídos neste painel de grandes dimensões podem variar de laboratório para laboratório de acordo com os genes presentes na base de dados OMIM à data do desenho do painel e de outros critérios que o próprio laboratório imponha. Esta abordagem proporciona interessantes aplicações no contexto das doenças mais difíceis

Um diagnóstico genético robusto permite o acesso a informação médica na literatura especializada, proporcionando recomendações mais sólidas para os cuidados de seguimento e tratamento mais adequados.

de caracterizar, identificar e diferenciar, como as doenças multissistêmicas, sindrômicas e/ou polimalformativas muito raras e de expressividade e apresentação clínica variáveis ou as doenças que se manifestam unicamente com quadros neurocomportamentais e/ou do neurodesenvolvimento graves, sem características identificativas de uma síndrome concreta.

A sequenciação completa do exoma (*Whole Exome Sequencing – WES*) inclui os exões de todos os genes do genoma humano. Apesar de inicialmente esta abordagem ter sido reservada, quase exclusivamente, à investigação científica, a sua utilização na prática clínica tem vindo a ser crescente. A possibilidade de obter os dados referentes à sequência de todo o exoma a partir de uma única amostra e análise revela-se uma mais-valia na prática clínica, uma vez que possibilita a análise dos dados de uma forma faseada. Isto é, uma vez que sequencia os exões de todos os genes do genoma humano, permite que a análise desses genes possa ser realizada em vários tempos, começando pela análise dos genes de maior interesse (painel de genes a partir de sequenciação do exoma), e permitindo a reanálise dos dados caso o diagnóstico não seja determinado nessa primeira avaliação. Nesses casos, com esta abordagem, a reanálise dos dados relativos a outro grupo de genes de interesse ou ao exoma clínico é possível. Uma vez realizada a sequenciação e armazenados os dados, esta abordagem acrescenta ainda a possibilidade de reanálise sempre que um novo gene candidato seja descrito na literatura. É a partir da sequenciação total do exoma e da análise de cobertura das regiões analisadas, que esta técnica permite a deteção de deleções e duplicações que irá ser abordada posteriormente nesta revisão. As diferentes aplicabilidades que a técnica de NGS disponibiliza na prática clínica tiveram, e continuam a ter, um impacto incalculável na capacidade de identificar a causa molecular adjacente às doenças de etiologia genética. No entanto, esta abordagem implica resultados de extrema complexidade e uma grande dificuldade de interpretação. Globalmente, esta complexidade e dificuldade será tanto maior quanto maior o número de genes sequenciados num determinado teste. Particularmente,



o risco de identificação de variantes de significado clínico indeterminado e de alterações com seguras, ou eventuais, implicações clínicas não diretamente relacionadas com o quadro clínico que se pretende esclarecer, levantam enormes dificuldades de interpretação e questões éticas de muito difícil julgamento.

Como qualquer outra metodologia, a técnica de sequenciação por NGS tem determinadas limitações, para além da difícil interpretação dos seus resultados. A tendência instintiva para utilização de painéis cada vez mais alargados implica uma menor cobertura de algumas regiões genómicas, diminuindo a qualidade da sequenciação dos exões aí localizados, o que poderá condicionar um impacto particularmente importante se estas regiões incluírem algum(s) gene(s) de maior interesse para um determinado fenótipo. Outro fator limitante prende-se com a sequenciação de genes para os quais existem pseudogenes. Pseudogenes são sequências genómicas não codificantes que se caracterizam pela elevada similaridade com o gene codificante correspondente. A existência de pseudogenes torna a sequenciação por NGS dos genes correspondentes pouco fidedigna. O gene PKD1, associado a doença renal poliquística autossómica dominante, é um exemplo paradigmático, com 6 pseudogenes identificados.

Uma quarta e mais abrangente metodologia, a sequenciação total do genoma, inclui não só a sequenciação das regiões codificantes de proteínas (exões) mas também das regiões intrónicas e tem, à data, uma aplicabilidade quase exclusivamente investigacional, uma vez que os dados obtidos, apesar de altamente ricos, acarretam enormes quantidades de informação e uma interpretação extremamente complexa e recheada de incertezas e desconhecimento.

INDELS

Apesar da maioria das doenças genéticas monogénicas se dever a alterações na sequência de DNA de um determinado gene (variantes de sequência), os rearranjos intragénicos, particularmente deleções e duplicações intragénicas, habitualmente denominados “INDELS”, representam uma fração muito relevante (cerca de 20%) de todas as variantes patogénicas causadoras deste grupo de doenças.^{18,19} O termo INDEL engloba inserções e deleções de fragmentos intragénicos que podem ir de 1 a 10.000 pares de bases.

As INDELS de tamanho igual ou inferior a 150 bp correspondem à grande maioria das INDELS patogénicas (90%) e são identificadas por técnicas de sequenciação, estando a deteção de INDELS de maiores dimensões (10%) reservada a técnicas específicas, como o MLPA ou o qPCR e, mais recentemente, a técnica de NGS a partir da análise da cobertura dos genes de interesse obtida pela sequenciação total do exoma.^{18,19}

MLPA

Tal como referido previamente nesta revisão, a técnica de MLPA permite identificar variações do número de cópias ao nível génico de um determinado gene, ou pequeno grupo de genes de interesse. No contexto da maioria das doenças monogénicas, esta técnica é, muitas vezes, utilizada de forma complementar a uma técnica de sequenciação. Isto é, perante a suspeita de uma determinada doença monogénica, e tendo em conta que a maioria destas patologias é causada por variantes

de sequência ou INDELS < a 150 bp, detetáveis por técnicas de sequenciação, a abordagem inicial indicada é a sequenciação do(s) gene(s) de interesse. No entanto, na ausência de variantes patogénicas que confirmem o diagnóstico clínico colocado, a pesquisa de rearranjos ao nível génico por MLPA é necessária para confirmar ou excluir a presença de alterações não detetáveis por sequenciação.

Em determinadas patologias monogénicas, tais como a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A, a Distrofia Muscular de Duchene ou a Atrofia Muscular Espinal, as INDELS > 150 bp são o mecanismo mutacional mais frequente. Nestes casos, a abordagem ao diagnóstico molecular deverá iniciar-se pelo MLPA e, se esta avaliação for inconclusiva, complementada pela sequenciação dos respetivos genes. Esta técnica tem sido também utilizada para validar e caracterizar de forma mais detalhada desequilíbrios genómicos de pequenas dimensões identificados por técnicas de *array* em regiões com cobertura insatisfatória.

qPCR

A técnica de qPCR, anteriormente abordada, permite caracterizar as INDELS >150 bp de forma muito precisa. A enorme versatilidade na pesquisa de diferentes *loci* associada ao reduzido custo e à grande rapidez de execução, tornam esta técnica muito útil na identificação de INDELS de pequenas dimensões.

NGS

Sendo a técnica de NGS uma técnica de sequenciação, seria de esperar que esta metodologia não tivesse a capacidade de deteção de alterações moleculares para além das variações da sequência ou INDELS <150 bp. No entanto, a sua grande versatilidade e as crescentes formas de a aplicar têm demonstrado que se trata de uma técnica altamente promissora na identificação de outros tipos de mecanismos mutacionais, particularmente os desequilíbrios genómicos (CNVs e INDELS >150 bp), mas também, os rearranjos cromossómicos (tanto cromossomopatias citogeneticamente

identificáveis, como rearranjos de pequenas dimensões e rearranjos complexos) e até as expansões de tripletos. Estas aplicabilidades estão ainda numa fase inicial de desenvolvimento e, nesta altura, a técnica de NGS apenas é utilizada na prática clínica para identificar, para além de variações de sequência, deleções/duplicações (intragénicas ou de maiores dimensões). No entanto, esta aplicabilidade variada não substitui as técnicas desenvolvidas para identificar alterações desta natureza, como o CMA, o MLPA ou o qPCR.

Atualmente e de um modo geral, as variantes detetadas por NGS, particularmente as deleções e duplicações, carecem de confirmação por estudos dirigidos com outras técnicas (MLPA e qPCR). Nesta matéria, o qPCR tem assumido um papel crescente, particularmente, na confirmação de pequenas INDELS intragénicas identificadas por esta tecnologia inovadora. A versatilidade na pesquisa de diferentes *loci*, o baixo custo e a rapidez de execução têm levado o qPCR a ter um papel preponderante na confirmação de pequenas INDELS intragénicas identificadas em estudos genómicos baseados na tecnologia NGS, em detrimento do MLPA, e evitando assim o estudo de todo o gene.

Expansão de repetições nucleotídicas

Repetições nucleotídicas, em inglês short tandem repeats (STRs), também denominadas microsátélites, são sequências de DNA, repetidas em tandem, que envolvem uma unidade repetitiva de 1 a 6 bp.²⁰ As STRs estão presentes por todo o genoma humano e representam cerca de 3% de todo o genoma.²¹ A classificação do tipo de STRs é, habitualmente, baseada no comprimento da unidade repetitiva classificando-se em repetições mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, e hexanucleotídicas.

Expansão de STR foram identificadas como mutação causal em cerca de 30 doenças mendelianas²², entre as quais dezenas de doenças neurológicas e do neurodesenvolvimento²³, como a doença de Huntington, a distrofia miotónica tipo 1, a doença de Machado-Joseph, alguns tipos de ataxias cerebelosas e a Síndrome

de X-frágil, uma das principais causas de atraso do desenvolvimento psicomotor, défice intelectual e perturbação do espectro do autismo em crianças do sexo masculino. Os STRs têm também um papel importante em funções como a replicação e reparação de DNA, organização da cromatina, e regulação da expressão génica.²⁴⁻²⁶

Na sua grande maioria, as doenças causadas por expansão de repetições nucleotídicas, manifestam-se clinicamente quando o número de repetições da unidade repetitiva ultrapassa um determinado número limite, que varia de doença para doença, levando à disrupção da função e/ou estabilidade da proteína.²⁶ Por exemplo, a repetição trinucleotídica CGG presente no gene FMR1, associado à Síndrome de X-frágil, varia habitualmente, em pessoas saudáveis, entre 6 e 46 unidades, com uma média de 29. Quando o número de repetições ultrapassa os 52, a STR torna-se instável durante a divisão meiótica, com uma conseqüente rápida expansão. Os doentes com fenótipo completo são portadores de expansões superiores a 230 repetições trinucleotídicas²⁷. Outros mecanismos, como alterações da regulação da expressão génica, estão também descritos em determinadas patologias deste grupo.²⁸

Os testes genéticos utilizados para o diagnóstico de doenças causadas por expansão de repetições nucleotídicas têm como função calcular ou estimar o número de repetições nucleotídicas presente em determinada região de interesse para a suspeita clínica.

PCR & eletroforese

Historicamente, a genotipagem dos STRs é realizada através de técnicas de PCR e eletroforese em gel de campo pulsado. Nesses casos, a reação de PCR é realizada, utilizando primers complementares às sequências flanqueadoras do STR que se pretende estudar. O tamanho do fragmento é, depois, estimado através da sua corrida em gel de campo pulsado. Esta abordagem implica o desenho e teste, de novos primers e amostras controlo, a cada estudo.

NGS

Diversas doenças podem ser causadas por vários mecanismos mutacionais causais, incluindo expansão de STRs, variações de sequência ou INDELS. Por exemplo, são conhecidos mais de 10 *loci* de STR em diferentes genes, assim como variações de sequência e INDELS em dezenas de genes, responsáveis por causar ataxia.²⁹

Para esses grupos de patologias, a abordagem por PCR pode significar um enorme custo monetário e de tempo.

A possibilidade de genotipar todos os STRs de interesse diretamente a partir da técnica de NGS tem o potencial de reduzir tanto o tempo como os custos necessários ao diagnóstico, assim como o de descobrir novos *loci* de STR causais. Várias tecnologias baseadas em NGS têm sido desenvolvidas com este fim,³⁰⁻³³ e são aplicadas por alguns laboratórios. No entanto, a longa extensão de muitas das expansões de repetições nucleotídicas em conjunto com o elevado preço associado a sequenciação por “*long-reads*”, têm-se demonstrado um obstáculo difícil de ultrapassar.

2.1.3 Doenças causadas por mecanismos epigenéticos

MS-MLPA

Para além da caracterização de CNVs ao nível génico, a análise por técnicas de MLPA permite identificar alterações epigenéticas, isto é, erros no padrão de metilação de DNA de genes específicos. A metilação do DNA está envolvida em múltiplos processos celulares como o imprinting genómico, inativação do cromossoma X, reparação de DNA, entre outros. O ensaio de MLPA específico para metilação (MS-MLPA) permite reconhecer as sequências GCGC (não metiladas), que irão ser alvo de digestão enzimática. A amostra é depois submetida a uma PCR que, conseqüentemente, apenas amplificará as regiões não digeridas previamente (metiladas). A comparação com amostras controlo permite assim definir o nível de metilação das regiões de DNA de interesse. O MS-MLPA é, portanto, atualmente a técnica *gold standard*

para o diagnóstico molecular das diferentes patologias causadas por defeitos da metilação do DNA, como as Síndromes de Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann ou Silver-Russel.³⁴

2.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os doentes portadores de doenças genéticas representam, atualmente, uma expressão significativa e determinante no panorama da saúde dos países desenvolvidos, particularmente os doentes em idade pediátrica. O esclarecimento da etiologia genética é já, consensualmente, recomendado na maioria destas patologias e constitui o pilar central das melhores práticas em saúde e da evolução para uma medicina personalizada e de precisão. O conhecimento médico-científico e a capacidade tecnológica nesta área têm sofrido, e continuam a sofrer, enormes e constantes avanços no sentido de facilitar e aumentar a capacidade diagnóstica. Estas premissas tornam inevitável que cada vez haja maior inclusão e integração de testes genéticos na prática clínica das várias especialidades médicas. Apesar disso, a formação médica, particularmente, a formação pré-graduada, não tem, na sua generalidade, acompanhado a evolução das várias vertentes desta área médica e o desconhecimento acerca das doenças e dos estudos genéticos indicados para as diferentes suspeitas clínicas é ainda manifesto e regra na comunidade médica.

O principal objetivo desta revisão é, de forma sucinta e descomplicada, apresentar os diferentes testes genéticos, correntemente disponíveis e utilizados na prática clínica, as suas indicações genéricas e as suas principais limitações. Por outro lado, mas não menos importante, pretende-se dar conta da relevância e da necessidade do detalhe na interpretação dos resultados dos estudos genéticos assim como da importância e sensibilidade que a informação contida nesses resultados expõe.

Os médicos responsáveis pelo pedido e interpretação dos estudos genéticos e dos seus resultados devem fazê-lo de forma prudente, ponderada, clinicamente justificada

e sustentada, conscientes das implicações para os doentes e seus familiares. Se um diagnóstico genético robusto traz benefícios incomensuráveis, um diagnóstico erradamente assumido ou não confirmado pode acarretar consequências desastrosas para os doentes e suas famílias.

O perfeito conhecimento da deontologia e da lei portuguesa em relação à requisição de estudos, tratamento dos dados e informação genética deve também ser imprescindível para os médicos que assumem essa responsabilidade; Informação genética pessoal e informação de saúde Lei n.º 12/2005 - Diário da República n.º 18/2005, Série I-A de 2005-01-26 e o Decreto-Lei n.º 131/2014 - Diário da República n.º 166/2014, Série I de 2014-08-29.

REFERÊNCIAS:

1. European Organization of Rare Diseases. Rares Diseases: Understanding this Public Health Priority
2. Online Mendelian Inheritance in Man
3. Yoon, P. W. et al. Contribution of birth defects and genetic diseases to pediatric hospitalizations. A populations based study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 151. 1096-1103 (1997)
4. Dodge, J. A. et al. The importance of rare diseases: from the gene to society. *Arch. Dis. Child* 96. 791-792 (2011)
5. Hamerton JL, et al. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. Incidence of chromosome abnormalities. *Clinical Genetics.* 1975 Oct;8(4):223-43)
6. Clare O'Connor. Fluorescence In situ Hybridization: Cell-Based Genetic Diagnostic and Research Applications, ncbi]; [Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). *Nature Education*
7. Schouten JP, McElgunn CJ, et al: Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res.* 2002 Jun 15; 30(12): e57
8. Stankiewicz F, Beaudet AL: Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17:182-192.
9. Lupski JR: Brain copy number variants and neuropsychiatric traits. *Biol Psychiatr* 2012;72:617-619.
10. Conrad DF, Pinto D, Rendon R et al: Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010; 464:704-712.
11. Iafrate AJ, Feuk L, Rivera MN et al: Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 2004; 36:949-951.
12. Mills RE, Walter K, Stewart C et al: Mapping copy number variation by population-scale genome sequencing. *Nature* 2011; 470: 59-65.
13. Redon R, Ishikawa S, Fitch KR et al: Global variation in copy number in human genome. *Nature* 2006; 444: 444-454
14. Sebat J, Lakshmi B, Troge J et al: Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 2004; 305: 525-528
15. Tuzun E, Sharp AJ, Bailey JA et al: Fine-scale structural variation of the human genome. *Nat Genet* 2005; 37: 727-732.
16. World Health Organization.
17. Duncan E, Brown M, Shore EM: The revolution in human monogenic disease mapping. *Genes (Basel)* 2014; 5(3):792-803
18. Mullaney JM, Mills RE, Pittard WS et al: Small insertions and deletions (INDELS) in human genomes. *Hum Mol Genet* 2010; 19(R2): R131-R136.
19. Zhang X, Lin H, Zhao H et al: Impact of human pathogenic micro-insertions and micro-deletions on post-transcriptional regulation. *Hum Mol Genet* 2014; 23(11): 3024-3034.
20. Tautz D: Notes on the definition and nomenclature of tandemly repetitive DNA sequences. In: Pena S.D.J., editor. *DNA Fingerprinting: State of the Science.* Birkhauser Verlag; Basel, Switzerland: 1993. Pp. 21-28.
21. Koreth J: Microsatellites and PCR genome analysis. *J. Pathol.* 1996; 178:239-248.
22. Gatchel JR, Zoghbi HY: Diseases of unstable repeat expansion: mechanism and common principles. *Nat Rev Genet.* 2005 Oct; 6(10):743-55
23. Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci.* 2007; 30():575-621
24. Gemayel R, Vincens MD, Legendre M, Verstrepen KJ. Variable tandem repeats accelerate evolution of coding and regulatory sequences. *Annu Rev Neurosci.* 2010; 44():445-77
25. Hamada H, Seidman M, Howard BH, Gorman CM. Enhanced gene expression by the poly(dT-dG). poly(dC-dA) sequence. *Mol Cell Biol.* 1984 Dec; 4(12):2622-30
26. Li YC, Korol AB, Fahima T, Beiles A, Nevo E. *Mol Ecol.* 2002 Dec; 11(12):2453-65
27. Liu QZ: Chromosomal diseases. In: Li P, editor. *Medical Genetics.* Second edition. Peking Union Medical College Press; Beijing, China: 2004. Pp. 153-155.
28. Hannan AJ, editor. *Tandem repeats polymorphisms: genetic plasticity, neural diversity and disease.* Austin/New York: Landes Bioscience/Springer Science+Business Media; 2012.
29. Margolis RL. The spinocerebellar ataxias: order emerges from chaos. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2002 Sep;2(5):447-56
30. Fogel BL, Lee H, Deignan JL, et al: Exome sequencing in the clinical diagnosis of sporadic or familial cerebellar ataxia. *JAMA Neurol.* 2014 Oct; 71(10):1237-46
31. Gymrek M, Golan D, Rosset S, et al: lobSTR: A short tandem repeat profiler for personal genomes. *Genome Res.* 2012 Jun; 22(6):1154-62
32. Willems T, Zielinski D, et al: Genome-wide profiling of heritable and de novo STR variations. *Nat Methods.* 2017 Jun; 14(6):590-592
33. Highnam G, Franck C, et al: Accurate human microsatellite genotypes from high-throughput resequencing data using informed error profiles. *Nucleic Acids Res.* 2013 Jan 7; 41(1):e32
34. MLPA, NCBI, MDPI, 2012

ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM DOENÇAS RARAS

3

AFILIAÇÕES

Milena Paneque

Psicóloga, PhD. Mestre em Aconselhamento Genético
Investigadora Pós-doutoramento CGPP, IBMC, Univ. Porto
Chair Genetic Counsellors and Nurses Division at European Board of Medical Genetics.
European Registered Genetic Counsellor
Member of the Directors Board at Transnational Alliance of Genetic Counsellors
Coordenadora Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG)
Presidente Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético

Lídia Guimarães

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Coordenadora Técnica na IPSS - AAJUDE
Vice-Presidente Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético

Rosa Nunes

Enfermeira Especialista em Saúde Infantil e Pediátrica,
Mestre em Aconselhamento Genético
Hospital de Dia Pediátrico, Centro Materno Infantil do Norte
Centro Hospitalar Universitário do Porto

Vânia Machado

Enfermeira. Mestre em Aconselhamento Genético
European Registered Genetic Counsellor
Hospital Dia Cuidados Oncológicos
Consulta de Genética, Hospital Santo Espírito Ilha Terceira

Bruna Leandro

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Técnica na CPCJ Gaia Sul/Olival Social - Associação para o Desenvolvimento de Olival
ULFI clínica - serviços médicos, Lda. e Clínica Médica de Seixezelo.

Fidjy Rodrigues

Psicóloga. Mestre em Aconselhamento Genético
Serviço de Genética Médica do Hospital Pediátrico Coimbra
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Professor Doutor Jorge Sequeiros

Professor de Genética Médica, ICBAS, Univ. Porto
Diretor, Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG), ICBAS, Univ. Porto
Diretor, CGPP; e Group Leader UniGENe; IBMC, Univ. Porto

3.1 Aconselhamento Genético em Doenças Raras	58
3.1.1 O aconselhamento genético como uma área profissional dos serviços de saúde	58
3.1.2 O profissional do aconselhamento genético: funções, áreas interdisciplinares e limites da prática	60
3.1.3 As doenças raras no contexto português: cuidados de saúde públicos e a necessidade de integração dos profissionais de aconselhamento genético	64
3.1.4 Legislação e reconhecimento internacional da profissão de aconselhamento genético	70
3.1.5 Desafios atuais do aconselhamento genético	73

3.1 ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM DOENÇAS RARAS

3.1.1 O aconselhamento genético como uma área profissional dos serviços de saúde

De forma a percebermos a evolução do aconselhamento genético temos de recuar até meados do século XX, sendo que até então a prática do aconselhamento genético havia sido matizada pelos fortes movimentos sociais e eugénicos da época. Em 1947, Sheldon Reed introduziu o termo *genetic counseling* delineando três componentes fundamentais: (1) o conhecimento da genética humana; (2) o respeito pela sensibilidade, pelas atitudes e reações dos utentes; e (3) o ensino e disponibilização de informação genética aos utentes tão amplamente quanto possível (Reed, 1955).

Mais tarde, em 1975, a Sociedade Americana de Genética Humana publicou uma definição de aconselhamento genético que, em muitos aspetos, prevalece atualmente. O aconselhamento genético é concebido como um processo de comunicação que aborda a ocorrência ou o risco de recorrência de uma (possível) doença genética na família. O processo envolve a atenção de um profissional devidamente treinado para ajudar ao indivíduo e a sua família a: (1) compreender as características clínicas da doença; (2) calcular quanto a hereditariedade contribui na sua transmissão e o risco de recorrência nos seus familiares; (3) avaliar as suas opções face ao seu risco de recorrência; (4) utilizar a informação genética de forma pessoalmente significativa promovendo a sua saúde, minimizando o dano psicológico e potenciando o controlo pessoal; (5) escolher o curso de ação adequado à sua perceção do risco e aos projetos familiares e atuar em conformidade com tal decisão; e (6) ajustar-se adequadamente à presença da doença em familiares afetados e/ou ao risco de recorrência noutros familiares. Já no respeitante à formação, o primeiro curso de profissionais de aconselhamento genético teve lugar no Sarah Lawrence College nos EUA, em 1969. O curriculum académico, já na altura, incluía o estudo das dimensões psicossociais e dos aspetos clínicos das doenças genéticas. O profissional de aconselhamento genético pretendia, assim, ser um híbrido das competências clínicas e de aconselhamento. O início da

O trabalho realizado pelos distintos especialistas da equipa multidisciplinar e pelo profissional de aconselhamento genético complementa-se, mas, ao mesmo tempo, diferencia-se em vários aspetos, devido à heterogeneidade de competências técnicas que a prática comporta.

formação destes profissionais nos Estados Unidos da América suscitou um amplo crescimento desta profissão, com o seu correspondente suporte legislativo e enquadramento profissional.

Existem, a título de exemplo, atualmente, mais de 2500 profissionais de aconselhamento genético e mais de 60 programas de formação nos EUA. À exceção dos Estados Unidos da América, onde a formação de profissionais de aconselhamento genético surgiu em 1969, esta especialização tem sido muito mais recente noutros países, como no Canadá (1983), Austrália (1996) e Cuba (1999). Na Europa, a formação deste tipo de profissionais existia apenas no Reino Unido (Manchester) desde 1992. Muito recentemente, porém, têm vindo a ser criados outros cursos profissionalizantes em aconselhamento genético em vários países europeus: é o caso da Noruega, iniciado em 2001 (Bergen), e da França, iniciado em 2004 (Marselha). Outros países, como a Holanda (Groningen), possuem mestrados ou outro tipo de formações em genética, incluindo a profissionalização em aconselhamento genético. Em 2008, iniciaram-se mestrados profissionalizantes em aconselhamento genético em Espanha (Barcelona) e Itália (Génova). Sabemos também que existem programas de formação em preparação noutros países.

Um estudo internacional recente estima que, em 2018, existiam aproximadamente 7000 profissionais de aconselhamento genético em cerca de 28 países (Ormond, et al. 2018). A título de exemplo refira-se Cuba, local em que existem, atualmente, 900 profissionais de saúde com o grau de Mestre em aconselhamento genético. No México, por sua vez, o aconselhamento genético é formalmente oferecido por cerca de 100

médicos com formação específica, que possuem pelo menos um ano de especialização em Pediatria ou dois anos de especialização em Genética Médica.

Em Inglaterra, primeiro país da Europa a formar profissionais de aconselhamento genético, existem atualmente, mais de 400 a trabalhar na prática clínica ou na investigação. No Reino Unido, existe também uma organização profissional, o registo e a acreditação dos profissionais desta especialidade que equivalem a aproximadamente 8 técnicos do aconselhamento genético por cada milhão de habitantes.

Dinamarca, França, Holanda e Noruega seguem o exemplo do Reino Unido na distribuição destes profissionais por habitantes. Espanha, que iniciou em 2008 o mestrado académico em aconselhamento genético, já conta com os primeiros profissionais a trabalhar (3 técnicos por milhão de habitantes) (Figura 1).

Assim, internacionalmente, poucos países estão perto de alcançar a recomendação do Royal College of Physicians UK de um ratio de 6–12 profissionais do aconselhamento genético por 1000000 de habitantes (Clinical Genetics Committee of the Royal College of Physicians, 1991).

Atualmente, e desde a aceitação da especialização em Genética Médica a nível Europeu, que a Sociedade Europeia de Genética Humana foca os seus esforços na criação de um sistema único de acreditação dos profissionais em aconselhamento genético, que visa proteger as práticas atuais neste campo (European Commission 2011a, b; Skirton et al., 2010; Paneque et al., 2016).

Também neste sentido, formou-se, em 2009, a *European Network of Genetic Nurses and Counsellors*, onde todos os mestrados referidos, incluindo o Português, iniciado em setembro de 2009, estão representados através de seus coordenadores e alguns alunos.

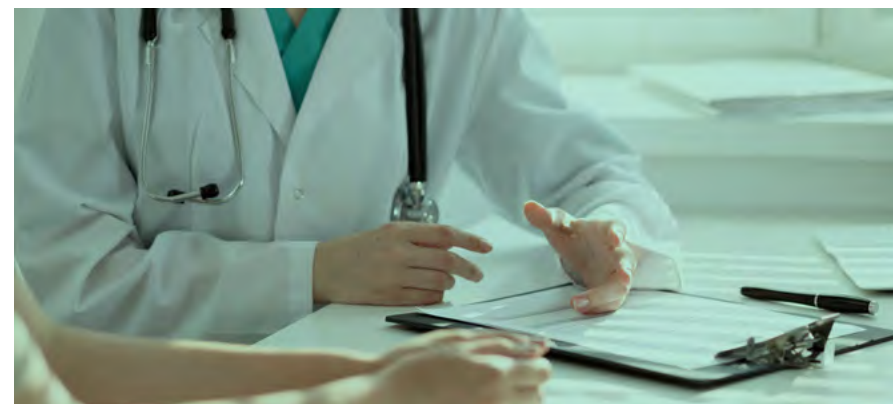
3.1.2 O profissional do aconselhamento genético: funções, áreas interdisciplinares e limites da prática

As doenças genéticas e o seu carácter hereditário influenciam as decisões e os projetos de vida, os relacionamentos interpessoais, as crenças, a identidade pessoal, e a estrutura e organização familiar tornando o aconselhamento genético

um processo complexo. Daí que deva estar envolvida uma equipa multidisciplinar constituída por: médico geneticista, enfermeiro especialista em genética, profissional de aconselhamento genético (*genetic counsellor*), psicólogo, assistente social e outros profissionais, de acordo com as necessidades e a complexidade da situação em que se está a intervir. Estes profissionais têm funções distintas, mas complementares, funções estas que pretendemos clarificar seguidamente, realçando a importância do papel do profissional de aconselhamento genético.

A equipa de um serviço de genética é, usualmente, liderada por médicos geneticistas que coordenam toda a equipa multidisciplinar.

Os **médicos geneticistas** possuem formação específica na área da genética médica. As suas funções passam por identificar indivíduos e famílias cuja alteração ou condição está determinada, parcial ou totalmente, por uma componente genética; determinar o diagnóstico clínico e iniciar, se necessário, exames clínicos adicionais para um diagnóstico exato; estar familiarizado com a acessibilidade aos serviços de genética que podem ajudar as pessoas e familiares através de aconselhamento genético; fornecer informação específica sobre a natureza da alteração genética; determinar a necessidade e utilidade dos testes genéticos relacionados com a doença ou condição especial, entre outras. Em suma, são aqueles que dirigem o processo clínico, indicam os testes adequados, assinam relatórios dos seus resultados e estabelecem o diagnóstico.



O **profissional de aconselhamento genético**, por sua vez, possui habilitações ao nível da licenciatura, sobretudo em áreas altamente reconhecidas do Sistema Nacional de Saúde tais como a Enfermagem, a Psicologia, a Assistência social, e, *a posteriori*, recebe formação especializada a nível de mestrado em competências para o aconselhamento genético. Estas competências desenvolvem-se através de 5 áreas principais: Genética Médica, Aconselhamento genético, Psicologia clínica, Bioética, Metodologias de investigação, Bioética e Saúde Pública - Organização dos Serviços. Estes profissionais visam reforçar a capacidade da resposta assistencial dos serviços de genética, retirando carga de trabalho aos médicos geneticistas, mas nunca interferindo nas suas particulares competências médicas. O valor desta complementaridade tem sido reconhecido por diversos especialistas internacionais dos serviços de Genética (Paneque et al. 2018)



Estes profissionais possuem capacidades e competências especializadas para:

- Estabelecer uma relação de empatia com o paciente e familiares procurando saber quais as suas preocupações e expectativas, proporcionando um ambiente confortável/ de confiança para que se sintam à vontade para falar, exprimir as suas emoções, necessidades e dúvidas;
- Calcular de forma apropriada o risco genético através de uma recolha de história familiar pormenorizada com suficiente informação médica, pessoal e familiar, tentando compreender os padrões de hereditariedade;
- Transmitir informação clínica e informação geral apropriada às suas necessidades individuais; explicar as opções existentes incluindo os riscos, benefícios e limitações; avaliar a compreensão do paciente relativamente aos tópicos que estão a ser discutidos; dar a conhecer as implicações das experiências pessoais, familiares, crenças, valores e cultura, para o processo de aconselhamento genético;
- Fazer um levantamento das necessidades dos pacientes e os recursos disponíveis para lhe oferecer suporte/apoio, referenciando-os para outras especialistas quando necessário;
- Utilizar as competências adquiridas sobre aconselhamento genético para os apoiar na sua tomada de decisões de forma ajustada e adequada a cada situação individualmente;
- Documentar adequadamente toda a informação, todas as notas, correspondências mantendo sempre a confidencialidade da informação;
- Encontrar e utilizar informação médica e genética relevante que possa ser utilizada no processo de aconselhamento genético;
- Planear, organizar, e realizar educação profissional e pública;
- Estabelecer relações efetivas de trabalho com uma equipa multidisciplinar, de forma a dar um encaminhamento adequado e ajustado ao paciente e familiares, consoante as suas necessidades;
- Contribuir para o desenvolvimento de organizações e serviços de genética;
- Praticar a profissão de acordo com uma conduta ética apropriada;
- Reconhecer e manter relações profissionais tendo consciência das limitações da nossa prática;
- Demonstrar as capacidades e habilidades pessoais de forma a proteger os pacientes de forma segura;
- Apresentar oportunidades para os pacientes participarem em projetos de investigação de forma a promover escolhas mais informadas e esclarecedoras;
- Realizar investigação e monitorizar o processo de aconselhamento genético para garantir a sua efetividade e aperfeiçoamento;
- Promover o desenvolvimento profissional, individual e da profissão.

O trabalho realizado pelos distintos especialistas da equipa multidisciplinar e pelo profissional de aconselhamento genético complementa-se, mas, ao mesmo tempo, diferencia-se em vários aspetos, devido à heterogeneidade de competências técnicas que a prática comporta. Os papéis profissionais variam por toda a Europa segundo a especificidade de cada país. Realçamos, mais uma vez, que estes profissionais não possuem formação para realizar diagnósticos clínicos ou testes genéticos num laboratório (nem é permitido no código de prática profissional exercer a profissão sem a supervisão de especialistas em Genética e a integração em equipas multidisciplinares). Em suma, o profissional de aconselhamento genético é um profissional devidamente especializado que reúne competências para complementar e apoiar o trabalho do Médico Geneticista, particularmente no cálculo de riscos genéticos, no fornecimento de informação complexa aos pacientes e familiares de forma simples, prática e ajustada à sua adequada compreensão, apoiando-os face ao diagnóstico e a cada situação particular, facilitando uma tomada de decisão livre mas informada e respeitando as questões éticas e de confidencialidade. São reconhecidas também as competências dos aconselhadore genéticos na promoção da Literacia e educação em saúde da população em geral, área na qual o profissional de aconselhamento genético também possui competências relevantes e que são desenvolvidas na formação específica que recebem.

3.1.3 As doenças raras no contexto português: cuidados de saúde públicos e a necessidade de integração dos profissionais de aconselhamento genético

Durante décadas, o diagnóstico e o risco de recorrência das anomalias congénitas foi motivo de preocupação para os médicos, que foram criando consultas especiais e outros apoios destinados a doentes e familiares, recorrendo ao aconselhamento genético como ferramenta principal de prevenção. Assim, o papel tradicional do aconselhamento genético tem passado pela avaliação dos riscos familiares na prevenção de recorrência de doenças hereditárias, face à existência de uma doença já diagnosticada na família, e também por situações como a consanguinidade, a infertilidade ou a exposição

a riscos ambientais. As implicações das doenças genéticas foram sendo incorporadas nas opções reprodutivas das famílias, com maior impacto a nível do diagnóstico pré-natal e da medicina reprodutiva, pelo que o papel do aconselhamento genético se foi alargando à discussão e apoio na informação sobre alternativas disponíveis, que vão desde a adoção e o diagnóstico pré-natal ao diagnóstico genético pré-implantação.

Com a descoberta de cada vez mais genes e mutações associados a doenças humanas, tem aumentado muito o número de doenças que é hoje possível diagnosticar, assim como o número de testes genéticos (de diagnóstico e preditivos) disponíveis à população e em prática corrente. Por outro lado, a abordagem tradicional centrada nas doenças raras está a ser ultrapassada, à medida que aumenta o conhecimento sobre a importância dos fatores genéticos implicados na etiologia de doenças comuns, como as doenças cardiovasculares, os cancros e as doenças psiquiátricas e neurodegenerativas. Assim, a informação a prestar pelos profissionais especializados terá um papel importante na informação da população em geral e dos meios de comunicação em particular, de modo a evitar gastos desnecessários e a dispersão dos escassos recursos de que dispomos. Também aí os profissionais de aconselhamento genético terão um papel fundamental.

Dos quase 25 mil genes humanos, mais de 15 mil foram já identificados. Estão disponíveis mais de 1200 testes genéticos para as cerca de 5 a 6 mil doenças genéticas conhecidas. Destes testes, mais de metade estão a ser utilizados na prestação de cuidados de saúde, embora apenas 10% tenham de facto relevância para a saúde individual e da comunidade. A prevalência das anomalias congénitas é 2.500-3.000 por cada 100 mil recém-nascidos, a maior parte correspondendo a anomalias de etiologia multifatorial (poligénica e ambiental). Os dados do *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT), relativos ao período 2000-2004, revelam uma frequência de 2.189 por 100 mil, incluindo recém-nascidos e produtos de abortamento espontâneo ou de interrupção de gravidez.

Algumas doenças neurológicas mostram uma frequência particularmente elevada

em Portugal. São exemplos a paramiloidose ou polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) e a doença de Machado-Joseph (DMJ). A DMJ tem uma prevalência nacional média de 2 por 100 mil pessoas; mas, nos Açores, apresenta uma prevalência de 835,2 por 100 mil na ilha das Flores e de 27,1 por 100 mil em S. Miguel. A frequência é menor, ainda que muito acima da média nacional, nalguns concelhos do continente, particularmente no vale do Tejo. A doença de Huntington tem uma prevalência mais uniforme, estimada em 5-10 por cada 100 mil pessoas. A ataxia de Friedreich, doença com transmissão autossómica recessiva, tem uma prevalência estimada de 2 por 100 mil pessoas, com uma frequência de portadores que é de 1 em cada 106 indivíduos no nosso país. A incidência da fibrose quística, uma das doenças monogénicas mais frequentes é, em Portugal, de 25 por 100 mil recém-nascidos, estimando-se, assim, o nascimento de 25 a 30 novos casos por ano e uma frequência de portadores de 1 em cada 30 portugueses. Os dados existentes sobre as anemias hereditárias mostram uma elevada frequência de portadores, sobretudo em alguns concelhos e distritos, como em Évora e Beja.

Contudo, a inexistência de registos nacionais de doenças raras e de um observatório de doenças genéticas tem como consequência o facto de se desconhecer, para a maioria, estimativas da sua incidência e prevalência em Portugal, situação que se verifica igualmente noutros países. A Orphanet publicou recentemente uma listagem com a frequência de um número significativo de doenças raras na União Europeia, que constitui um instrumento muito útil para os profissionais e as autoridades de saúde. A imigração tem ainda criado novos desafios nesta área, considerando possíveis diferenças de prevalência, a presença de outras doenças consideradas mais raras, e aspetos como a pobreza e a exclusão social, que interferem no acesso aos serviços e na prestação de cuidados, mas também com diversidades culturais que é necessário saber encarar.

Assim sendo, e tal como já foi sendo referido ao longo deste capítulo, o crescimento da investigação e dos conhecimentos na área da genética tem levado à inclusão de profissionais não-médicos nas equipas multidisciplinares de genética por todo



o mundo, respondendo às necessidades dos serviços de genética e contribuindo para a difusão do aconselhamento genético.

Em Portugal, embora não tenha ainda sido criada a especialidade de genética na área de enfermagem, existem seis profissionais (enfermeiras e psicólogas) que concluíram em dezembro de 2011 o mestrado profissionalizante em aconselhamento genético, apresentando assim condições para dar resposta às necessidades dos serviços de genética e atender eficazmente às necessidades dos utentes e famílias que padecem ou estão em risco de padecer de uma condição genética. O Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG), primeiro e único do género em Portugal e um dos sete primeiros da Europa, foi criado com o objetivo de responder às necessidades do nosso país nesta área, formando profissionais especializados em aconselhamento genético, que venham a integrar equipas clínicas multidisciplinares em serviços e consultas de genética. Desta forma, uma das principais exigências do MAG é a de que os alunos já deveriam ter completado um grau anterior (por exemplo, enfermagem, psicologia clínica e outras áreas das ciências da saúde) e adicionalmente, terem experiência no contacto e relacionamento com doentes e familiares, de forma a existir já uma componente clínica, fundamental nesta área. O currículo assenta em duas componentes base: por um lado, a componente focada nas competências

europeias e, por outro lado, a componente profissionalizante.

A Lei 12/2005 veio confirmar e exigir o aconselhamento genético, sempre que é diagnosticada uma doença hereditária na família e quando são pedidos e executados testes pré-sintomáticos, de portadores (heterozigotia), de suscetibilidades genéticas, pré-natais ou pré-implantação. Um parecer recente do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV) veio também reforçar a necessidade de aconselhamento genético aquando da oferta e realização de testes genéticos.

No entanto, os médicos geneticistas, em Portugal como noutros países, são manifestamente insuficientes para as necessidades de aconselhamento genético. Existem, no país, 45 médicos geneticistas inscritos na Ordem dos Médicos, mas um inquérito recente do Colégio da Especialidade mostrou que apenas 25 exercia efetivamente genética médica (os restantes estão já aposentados, realizando apenas docência e/ou investigação, ou dedicando-se exclusivamente à sua especialidade primária de base).

O documento da Rede de Referência de Genética Médica, elaborado pelo Colégio da Especialidade de Genética Médica da Ordem dos Médicos, reconhece a importância crescente e a grande necessidade da existência de profissionais não-médicos que se especializem e dediquem ao aconselhamento genético, integrando as equipas multidisciplinares de serviços e consultas de genética médica.

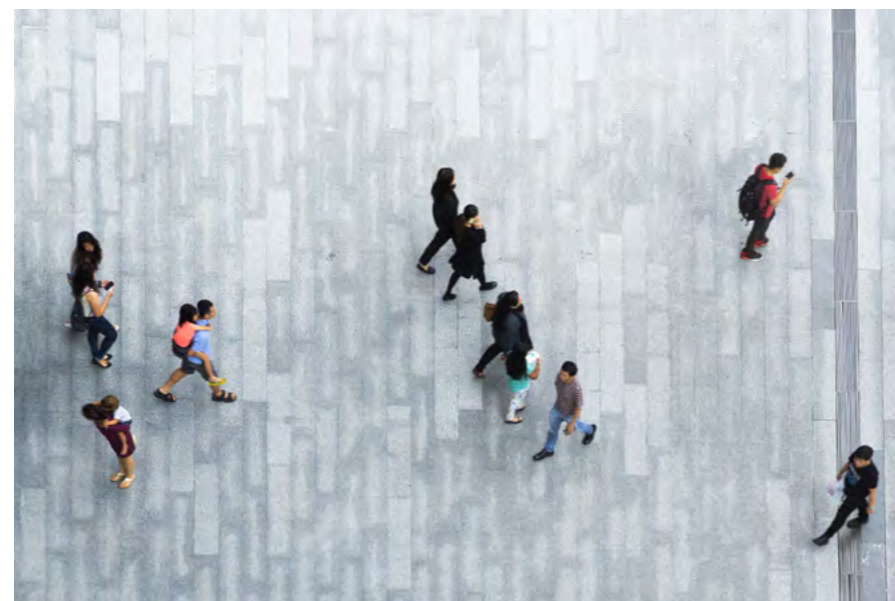
Também alguns estudos recentes vieram mostrar o apelo dos próprios Médicos Geneticistas pela melhor formação nas competências específicas de aconselhamento genético, reconhecendo a preparação particular nesta área como uma mais-valia para os serviços hospitalares (Paneque et al., 2015).

Assim sendo, e perante a realidade do nosso próprio contexto nacional, não existem dúvidas das necessidades crescentes de integração deste novo profissional como técnico de saúde nos serviços de genética e serviços clínicos interdisciplinares que seriam enriquecidos pela presença destes profissionais.

Um recente trabalho publicado no *Público*, antecipando como serão os hospitais em 2030, apresentava a profissão dos aconselhadores genéticos entre as profissões

de futuro. Na 1.ª Conferência de Valor da Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares (APAH), os Administradores hospitalares e Ordem dos Médicos referiam a integração desta profissão entre as muitas reformas dos cuidados de saúde em Portugal. Nesta reunião, na qual marcaram presença representantes de 70% dos conselhos de administração dos hospitais portugueses, foi reforçada a relação entre os resultados em saúde e uma melhor experiência do cidadão no momento em que recebe cuidados médicos.

Apesar deste crescimento, são ainda poucas as organizações profissionais criadas especificamente para tutelar os técnicos de aconselhamento genético, apesar de ser aceite por todos a relevância de existir mecanismos de avaliação e controlo do trabalho desenvolvido por estes profissionais. Assim, apenas 5 países da Europa as possuem (Noruega, França, Reino Unido, Suécia e Alemanha) e noutros, como Finlândia, Itália e Islândia, estes profissionais estão integrados nas Associações Nacionais de Genética. Em outubro de 2012, foi registada, em Portugal, a Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético (APPACGen) que tem como objetivos: (1) contribuir para



uma crescente dignificação profissionais, social e humana dos profissionais do aconselhamento genético; (2) estabelecer o código ético e de trabalho dos profissionais do aconselhamento genético; (3) promover e/ou incentivar a realização de cursos, simpósios e congressos relacionados com a área do aconselhamento genético; (4) promover a investigação na área do aconselhamento genético; (5) defender a efetiva e adequada formação profissional dos seus associados; (5) colaborar, com outros profissionais e instituições em iniciativas de estudo, investigação e promoção da saúde; (6) promover a edição de um sítio web da associação e de obras científicas no domínio do aconselhamento genético; (7) relacionar-se com as suas congéneres estrangeiras para o intercâmbio de conhecimento e experiências, assim como para a cooperação em projetos de interesse mútuo; (8) contribuir para a evolução da Cultura na área da saúde e para a melhoria efetiva da qualidade dos cuidados de saúde prestados à população portuguesa.

3.1.4 Legislação e reconhecimento internacional da profissão de aconselhamento genético

As principais recomendações de organizações internacionais ou transnacionais (como a Organisation for Economic Co-operation and Development (OCDE), a UNESCO, a OMS, o Conselho da Europa, a *European Molecular Genetics Quality Network* (EMQN) e a *European Society of Human Genetics* (ESHG) têm vindo a realçar sistematicamente a necessidade do aconselhamento genético a doentes e famílias afetados ou em risco de doenças genéticas, com realce para a Convenção de Oviedo e o recente Protocolo Adicional à Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina sobre testes genéticos relacionados com a saúde.

As políticas de boas práticas, no que refere à realização de testes genéticos definidas pela OCDE, ressaltam a necessidade da formação adequada dos especialistas tanto na área laboratorial como para as correspondentes consultas que têm lugar prévia e posteriormente ao diagnóstico (OCDE, 2007).

Já em 2008, no Protocolo Adicional à Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina sobre testes genéticos relacionados com a saúde, o Conselho da

Europa ressaltou a indispensabilidade da realização de consultas de aconselhamento genético no contexto da execução de diagnósticos preditivos recomendando que os técnicos do aconselhamento genético e enfermeiros com especialização em genética integrem equipas multidisciplinares de genética como forma de assegurar a qualidade do serviço que é prestado (Conselho da Europa 2010). Em alguns países existe mesmo um sistema de registo para assegurar que estes profissionais possuem padrões de competência apropriados antes de começarem a trabalhar de forma autónoma com a respetiva equipa multidisciplinar.

A Organização Mundial de Saúde estabelece ainda que os serviços de aconselhamento genético devem estar disponíveis para as famílias e indivíduos em risco tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (Organização Mundial de Saúde, 2011). Em consonância com a importância dos cuidados de saúde especificamente oferecidos pelos profissionais de aconselhamento genético, a Sociedade Europeia de Genética Humana (ESHG) criou, em 2011, um Comité de Acreditação Adjunto na sua direção, com o objetivo de alcançar o reconhecimento europeu do aconselhamento genético como profissão. Uma profissional de aconselhamento genético portuguesa é, atualmente, vice-presidente deste comité.

Como resultado do trabalho deste Comité de Acreditação, foram estabelecidas normas para a prática, requisitos de formação e o código de ética dos profissionais do aconselhamento genético a nível europeu (Skirton et al., 2010). O mestrado profissionalizante criado no ICBAS, Universidade do Porto, apresenta já um currículo focado nas normas estabelecidas e satisfaz os critérios de formação que, muito em breve, serão instituídos como requisitos de acreditação a nível europeu. Deste modo, os profissionais graduados do programa formativo de Portugal poderão adicionalmente exercer a profissão em qualquer outro país da Europa.

Por sua vez, o profissional de aconselhamento genético terá também ao seu dispor uma proteção do título ou estatuto profissional, com vista a harmonizar as práticas dos profissionais do aconselhamento genético como técnico de saúde e sobretudo velar

pela qualidade dos serviços que estes oferecem.

Assim, a definição de profissional de aconselhamento genético que se propõe ser adotada é a seguinte:

O conselheiro genético é um profissional da saúde que após um devido período de formação e educação a nível de mestrado, desenvolveu as competências necessárias para desempenhar o seu papel nos serviços de genética ou equipas clínicas afins (Skirton et al., 2010). Os cenários possíveis para a prática profissional do conselheiro genético foram definidos como contextos de colaboração multidisciplinar em equipas lideradas por médicos especialistas.

Atualmente existem em Portugal as seguintes normativas e recomendações profissionais relacionadas com o exercício do aconselhamento genético:

1. Assembleia da República: Lei Nº 12/2005. Informação Genética Pessoal e Informação de Saúde. DR I série A Nº18 2005.01.26. Disponível em: <http://www.parlamento.pt/ActividadeParlamentar/Paginas/DetalleDiplomaAprovado.aspx?ID=5614>
2. Ministério da Saúde: Despacho nº 9108, de 13 Outubro 1997 - Aplicação das técnicas de biologia molecular no âmbito do SNS. Diário da República (II série) nº237
3. Rede Nacional de Referência de Genética Médica – Colégio da Especialidade de Genética Médica, Ordem dos Médicos
4. CNECV – Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida: Sequeiros J, Henriques Fernanda, Vaz Carneiro A (2008): Venda Direta de Testes Genéticos ao Público e aos Consumidores. Relatório do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. Disponível em: http://www.cnecv.gov.pt/NR/rdonlyres/829F50C9-B9AD-4869-BAAD-34E9ED8470F5/0/Relatorio_PO56CNECV_Vendatestesgeneticos.pdf
5. CNECV – Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida: Parecer sobre Venda Direta de Testes Genéticos ao Público (Parecer nº 56, Julho 2008). Disponível em: http://www.cnecv.gov.pt/NR/rdonlyres/E93345AA-AB66-4D4C-B6A3-99D36E62CD3E/0/P_056CNECV.pdf
6. CNECV – Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida: Sequeiros J: A

necessidade de avaliação dos testes genéticos: traduzir o conhecimento científico em aplicação clínica, de forma ética e responsável, In: Investigação Biomédica – Reflexões Éticas (coord. Paula Martinho da Silva, Gradiva, Lisboa, 2008, pp. 337-373)

Na Tabela 2, indicam-se os mestrados e outros cursos profissionalizantes em aconselhamento genético existentes até à data internacionalmente, bem como a sua localização, universidades responsáveis e endereços de web, se disponíveis.

O Mestrado em Aconselhamento Genético (MAG), primeiro e único do género em Portugal e um dos sete primeiros da Europa, foi criado com o objetivo de responder às necessidades do nosso país nesta área, formando profissionais especializados em aconselhamento genético, que venham a integrar equipas clínicas multidisciplinares em serviços e consultas de genética.

3.1.5 Desafios atuais do aconselhamento genético

São vários os desafios com os quais os profissionais do aconselhamento genético se deparam, neste momento, no nosso país. Desde logo a designação do título profissional a usar: conselheiros? Que parece demasiado conotado com uma prática diretiva; assessores? que ressoa a uma atividade mais empresarial, técnicos? profissionais do aconselhamento genético? Este último é o termo que tem vindo a ser utilizado, mas ainda não é consensual.

Noutra vertente, não menos importante, é fundamental a educação da população quanto ao papel e ao tipo de intervenção que os profissionais do aconselhamento genético podem prestar nos cuidados de saúde, isto é, O que é uma consulta de aconselhamento genético? Onde pode ser efetuada? O que é um profissional de aconselhamento genético? desafios estes que nos remetem a questões mais amplas do estudo da genética na sociedade.

Outros desafios vão surgindo, naturalmente. Desde logo, um passo fundamental será o



A Organização Mundial de Saúde estabelece ainda que os serviços de aconselhamento genético devem estar disponíveis para as famílias e indivíduos em risco tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento.

reconhecimento da profissão perante entidades nacionais competentes. Em Portugal, uma das primeiras ações para este reconhecimento da profissão e para a inserção dos profissionais do aconselhamento genético na rede de profissionais de saúde foi a criação da APPAcGen - Associação Portuguesa dos Profissionais de Aconselhamento Genético - e o respetivo website (www.appacgen.org), onde se encontra informações variadas sobre o AG, a profissão, a formação, e a investigação realizada, serviços de referência, como se tornar associado, e materiais de apoio à consulta, entre outros. Outro repto é o de começar a participar na elaboração de novas políticas de saúde, como o exemplo do recente convite que nos foi estendido enquanto Associação para fazer parte das discussões em torno da questão *Public Health Genomics* no Parlamento. E, claro está, o constante desafio que representa contribuir para a melhoria contínua dos serviços de genética.

Os esforços pelo reconhecimento da profissão a nível europeu têm permitido identificar alguns fatores que influenciam a entrada de profissionais do aconselhamento genético nas estruturas de recursos humanos dos cuidados de saúde. Como facilitadores, são apontados: a necessidade crescente de aconselhamento genético reportada pelos serviços de genética, e pelos cuidados de saúde primários, em consequência do aumento do volume de casos e do número reduzido de médicos geneticistas para dar resposta a estas necessidades. Começam também a ser sublinhadas as potencialidades da integração dos profissionais do aconselhamento genético nos serviços de genética, salientando-se ainda a necessidade de formação contínua em competências de aconselhamento, designadamente no que à comunicação clínica-consultando diz respeito.

No entanto, apesar destes facilitadores, existem ainda várias barreiras para a integração

deste tipo de profissionais nas unidades de saúde, barreiras estas que vão para além das restrições orçamentais. Sobressaem a falta de apoio e reconhecimento de outros profissionais de saúde, e a relutância dos clínicos face a uma eventual sobreposição de papéis, aspeto que terá certamente por base o relativo desconhecimento do papel a desempenhar por parte deste tipo de profissionais, as competências que lhe são conferidas e as limitações da sua própria prática.

Como forma de superar algumas das dificuldades sentidas ao nível da definição das fronteiras e competências do técnico do aconselhamento genético, o projeto *EuroGenetest* e a *European Network of Genetic Counsellors and Nurses*, propuseram a proteção do título profissional de *Genetic Counsellor* através da definição das suas competências centrais, da clarificação dos aspetos diferenciadores da sua prática em relação aos médicos geneticistas e do estabelecimento de um código de prática profissional próprio com uma definição clara dos requisitos fundamentais para a sua formação e desempenho profissional. Também a criação de um Comité Europeu de profissionais de genética médica, composto por geneticistas de laboratório, médicos geneticistas e profissionais do aconselhamento genético, tem procurado desenvolver sistemas de certificação profissional no contexto de prestação de cuidados de saúde. Para além dos desafios inerentes à formação de uma nova profissão, os serviços de genética e os profissionais do aconselhamento genético vivem atualmente um dos momentos mais desafiantes da história da genética médica: a genómica. Nenhum outro avanço científico tem despertado maior interesse do que aquele trazido pela sequenciação do genoma humano, não só pela quantidade de informação que fornece, mas também pelo aumento da capacidade diagnóstica a partir de um único gene.

A genómica trás desde logo um primeiro desafio aos técnicos de aconselhamento genético: as expectativas criadas pelos consultandos em relação a tudo o que a envolve. Neste sentido, será de particular relevância trabalhar ao nível da educação para a saúde, de forma a todos os consultandos estarem preparados e conscientes da informação que pode advir das novas técnicas genómicas, adequando expectativas e alertando para a possibilidade do surgimento de dúvidas e incertezas em relação

aos resultados obtidos. Nesta era de aumento da utilização dos testes genéticos, a importância da educação para a saúde poderá também aplicar-se aos próprios profissionais de saúde, uma vez que vários testes começam a ser aplicados pelas diferentes especialidades médicas que, nem sempre, estão sensibilizadas para a importância do aconselhamento genético, incluindo o acompanhamento pós-teste.

Assim, torna-se fundamental o profissional do aconselhamento genético ter uma formação específica na área, de forma a garantir um acompanhamento de qualidade, auxiliando a tomada de decisão e a gestão dos níveis de incerteza que podem surgir de informação inconclusiva ou pouco clara. As competências básicas, essenciais à prática do aconselhamento genético, bem como a utilização de competências avançadas que permitam a reflexão de sentimentos, e as competências de suporte à tomada de decisão, incluindo competências de escuta ativa, continuarão a ser fundamentais para uma prática efetiva e consciente do aconselhamento genético, na qual tem de estar sempre presente o respeito e consciência das características e valores culturais do consultando.

Concluindo, os profissionais de aconselhamento genético são, hoje, um grupo profissional decisivo no que diz respeito à implementação responsável da tecnologia genómica, maximizando os seus benefícios e reduzindo os possíveis malefícios que lhes possam estar associados. Logo, e como forma de garantir uma prática segura de aconselhamento genético é fundamental manter elevadas exigências ao nível da formação dos profissionais, sublinhando sempre a importância destes profissionais manterem uma postura reflexiva acerca do seu próprio desempenho, tendo consciência da influência das suas próprias competências e características pessoais em todo o processo de aconselhamento. Será, então, fundamental, para além da supervisão clínica, implementar sistemas adequados de supervisão em aconselhamento genético e investir em investigação que permita dar a conhecer a importância da integração do profissional de aconselhamento genético nas equipas multidisciplinares nos serviços de genética.

GENETIC COUNSELLORS PER MILLION POPULATION

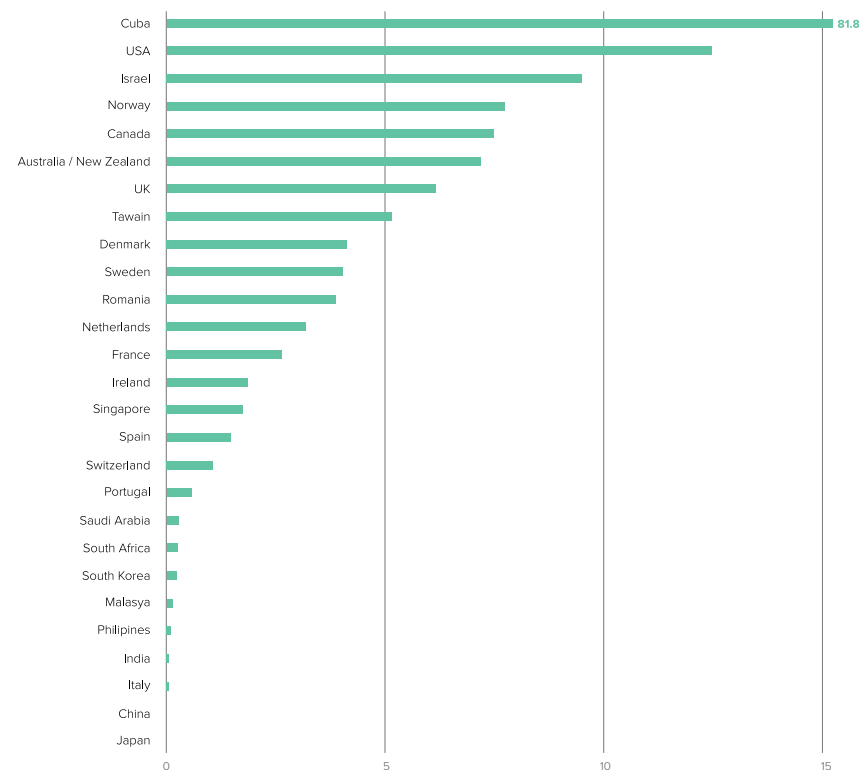


Figura 1 - Número de profissionais do aconselhamento genético por país e por milhão de habitantes
Fonte: Ormond et al., Eu J Hum Genet. 2018.

BIBLIOGRAFIA

Clinical Genetics Committee of the Royal College of Physicians (1991) Purchasers' guidelines to genetic services in the NHS. Royal College of Physicians.

Cordier C, Lambert D, Voelckel MA, Hosterey-Ugander U, Skirton H. A profile of the genetic counsellor and genetic nurse profession in European countries. *J Community Genet.* 2012 Jan;3(1):19-24.

Council of Europe Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine, concerning Genetic Testing for Health Purposes Strasbourg, 27.XI.2008 [disponível em: <http://conventions.coe.int/Treaty/en/Treaties/Html/203.htm>]

Council of Europe Recommendation CM/Rec(2010)11 of the Committee of Ministers to Member States on the Impact of Genetics on the Organisation of Health Care Services and Training of Health Professionals [Disponível em: <https://wcd.coe.int/ViewDoc.jsp?id=1660977&Site=COE>]

European Commission (2011a) COMMISSION REGULATION (EU) No 213/2011 of 3 March 2011. Disponível em: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:059:0004:0007:EN:PDF> [accessed 11 August, 2011].

European Commission (2011b) Consultation: modernising the professional qualifications directive. Disponível em: http://ec.europa.eu/internal_market/consultations/2011/professional_

OECD Guidelines for quality assurance in molecular genetic testing (2007). [Disponível em: <http://www.oecd.org/dataoecd/43/6/38839788.pdf>]

Ormond K, Abacan M, Alsubaie L, Barlow-Stewart K, Caanen B, Cordier C, Courtney E, Davoine E, Edwards J, Elackatt N, Gardiner K, Guan Y, Hua Huang L, Ingvoldstad Ch, Kejriwal S, Kim H, Lambert D, Lantigua-Cruz A, Lee J, Lodahl M, Lunde A, Macaulay S, Macciocca I, Margarit A, Middleton A, Moldovan R, Ngeow J, Obregon-Tito A, Paneque M, Powell K, Sanghavi K, Scotcher D, Scott J, Serra-Juhé C, Shkedi-Rafid S, Wessels T, Yoon S, Wicklund C. The Global State of the Genetic Counseling Profession. *European Journal of Human Genetics*, Accepted August 2018. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0252-x>

Paneque M, Mendes A, Guimarães L, Sequeiros J, Skirton H (2015). Genetics Health Professionals' Views on Quality of Genetic Counseling Service Provision for Presymptomatic Testing in Late-Onset Neurological Diseases in Portugal: Core Components, Specific Challenges and the Need for Assessment Tools. *J Genet Counsel* 24:616-625

Paneque M, Moldovan R, Cordier C, Serra-Juhe C, Feroce I, Lambert D, Bjørnevoll I, Skirton H (2016). Development of a registration system for genetic counsellors and nurses in health-care services in Europe. *Eur J Hum Genet*; 24(3): 312–314.

Paneque M, Serra-Juhé C, Pestoff R, Cordier C, Silva J, Moldovan R, Ingvoldstad Ch. Complementariness between medical geneticists and genetic counsellors: its added value in genetic services in Europe.

European Journal of Human Genetics (2017), 1–6. doi:10.1038/ejhg.201776

Reed SC (1974) A short history of genetic counseling. *Social Biology* 21(4): 332–339.

Skirton H, Voelckel MA, Patch C (2010) Using a community of practice to develop standards of practice and education for genetic counsellors in Europe. *J Comm Genet* 1:169–173

Silva P (2008). *Investigação Biomédica*. Gradiva, Lisboa, 2008, pp. 337-373

Skirton,H, Lewis C, Kent A, Coviello D (2010). Genetic Education of genomic medicine: development of core competencies to support preparation of health professionals in Europe. *Eur J Hum Genet*; 18(9): 972.

<https://www.publico.pt/2017/03/24/sociedade/noticia/como-sera-o-hospital-do-futuro-com-menos-camas-e-barreiras-entre-especialidades-1766147?fbclid=IwAR2BWUUh0hcDMQMIMnZvjVKrvSEGpVOM7PEgHfFefYZJTt7Gly87kcbbYc4>

4

CENTROS E REDES DE REFERÊNCIA

ESPECIALIZAÇÃO NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS DOENÇAS RARAS

Sérgio Bernardo de Sousa, MD, PhD

Médico especialista em Genética Médica

Coordenador Equipa Multidisciplinar de Displasias

Ósseas do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,

membro da Rede Europeia de Referência em Doenças Ósseas Raras

(ERN-BOND-CHUC)

Em Portugal e na União Europeia, consideram-se doenças raras, por vezes também chamadas doenças órfãs, aquelas que têm uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas (Decisão 1295/1999/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 29-04-1999). Existe um número crescente de doenças raras (estima-se que, em cada semana, sejam descritas 5 novas doenças a nível mundial) e no seu global atingem um número significativo de pessoas, estimado entre 6 a 8% da população.

As doenças raras constituem um teste à Humanidade no seu global. A qualidade de vida e bem-estar de uma pessoa com uma doença rara será provavelmente um dos maiores indicadores de evolução ou desenvolvimento tanto a nível civil, social e político como a nível técnico-científico. Além das questões em termos de educação, comunidade e sociedade que as doenças raras nos colocam, o desafio é enorme ao nível de cuidados de saúde, tanto primários como hospitalares, dadas as características destas patologias descritas em maior pormenor noutros capítulos deste livro. A maioria são doenças graves e incapacitantes, complexas, multissistémicas, com aparecimento precoce e predominância em idade pediátrica, com diagnóstico difícil e tardio, um prognóstico desfavorável e limitado número de medicamentos e tratamentos específicos. Havendo individualmente números muito reduzidos de doentes com cada patologia e a necessidade de complexas equipas multidisciplinares, é incontornável a necessidade de trabalhar em rede e concentrar recursos humanos e técnicos em Centros de Referência, quer da perspetiva económica quer da perspetiva da qualidade, eficiência e inovação dos cuidados prestados.

4.1 Centros de Referência em Portugal	82
4.2 Redes Europeias de Referência	87
4.3 Considerações e Recomendações Pessoais	94
4.3.1 Coordenação entre as diferentes comissões oficiais portuguesas e outros stakeholders na área das doenças raras	95
4.3.2 Convergência entre o plano para centros de referência nacionais e as ERNs	95
4.3.3 Convergência entre o plano de CR a nível nacional e as Redes de Referência Hospitalar	98
4.3.4 Capacitar e apoiar adequadamente as equipas dos diferentes CR	99
4.3.5 Financiamento e monitorização/vigilância de CR e ERNs	99
4.3.6 Melhorar a informação em português sobre CR e ERNs	101
4.4 Comentários finais	102
4.5 Agradecimentos	102

4.1 CENTROS DE REFERÊNCIA EM PORTUGAL

Há 11 anos atrás, por Despacho de 02 de novembro de 2008, é aprovado pelo Ministério da Saúde o Programa Nacional para as Doenças Raras (PNDR), desenvolvido pelo Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras, no qual o primeiro objetivo específico delineado é “Criar a rede nacional de centros de referência de doenças raras”. Este programa previa um período inicial de implementação entre 2008-2010 e um período de consolidação de 2010 a 2015. Ficou estabelecido que a coordenação e acompanhamento do PNDR são da responsabilidade da Direção-Geral da Saúde (DGS), apoiada por uma Comissão de Coordenação do PNDR que foi depois criada em 2009 (Despacho 10675/2009, de 24 de Abril) com mandato de 4 anos. Entre outros, esta comissão, após discussão pública e parecer favorável da DGS e do Ministério da Saúde, elaborou o documento que consta na página online da DGS¹ intitulado “Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras” aprovado por Despacho de 17 de Janeiro de 2011, que definia os requisitos de um centro de referência e as condições de candidatura, mas ao qual não foi dado seguimento por motivos desconhecidos.

Em 2013, é estabelecido um novo “Grupo de Trabalho para proceder ao desenvolvimento da rede de Centros de Excelência”, pelo Despacho 4319/2013, de 25 de março. Este grupo produz o Relatório Final dos Centros de Referência que é publicado a 04 de Abril de 2014 no Portal do Sistema Nacional de Saúde² e que serve de base para a elaboração da Portaria n.º 194/2014 de 30 de setembro, onde o processo de identificação, aprovação e reconhecimento dos Centros de Referência Nacionais é definido. Esta portaria foi ligeiramente alterada pela Portaria 195/2016 e pela Portaria n.º 52/2017, que se encontra em vigor. Segundo estas portarias, “entende-se por «Centro de Referência», qualquer serviço, departamento ou unidade de saúde, reconhecido como o expoente mais elevado de competências na prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade em situações clínicas que exigem uma concentração de recursos técnicos e tecnológicos altamente diferenciados, de conhecimento e experiência, devido à baixa prevalência da doença, à complexidade

no seu diagnóstico ou tratamento e/ou aos custos elevados da mesma, sendo capaz de conduzir formação pós-graduada e investigação científica nas respetivas áreas médicas”. Nestas portarias foram definidos critérios gerais aplicáveis para o reconhecimento de centros de referência. Adicionalmente, nos respetivos Avisos para a apresentação das candidaturas são estabelecidos critérios específicos. Ficou estabelecido que os “Centros de Referência podem abranger uma única patologia ou um conjunto de patologias, bem como técnicas ou procedimentos” (Artigo 5), alargando bastante as possibilidades de tipos de centros de referência. Este aspeto constituiu uma estratégia bastante diferente do que constava no documento anterior de 2011 e sobretudo do modelo europeu já na altura proposto, mais integrador e centrado em grupos de doenças raras, como veremos na secção seguinte deste trabalho e será discutido mais abaixo.

Na Portaria n.º 194/2014 foi ainda definida a composição da Comissão Nacional para os Centros de Referência (CNCR): “**1** — A Comissão Nacional para os Centros de Referência é composta por: **a)** Um médico, de reconhecido mérito, que preside, tem voto de qualidade e representa a Comissão; **b)** Três médicos de reconhecido mérito, um dos quais é o vice-presidente; **c)** Uma personalidade de reconhecido mérito nas áreas do direito, da gestão, da administração ou da economia da saúde; **d)** Uma personalidade de reconhecido mérito nas áreas das ciências da vida, designadamente na área da investigação; **e)** O representante no Comité dos Cuidados de Saúde Transfronteiriços, da Comissão Europeia, para área das Redes Europeias de Referência; **f)** Um representante da Direção-Geral da Saúde; **g)** Um representante da Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.; **h)** Um representante do Ministério responsável pela área da ciência; **i)** Um representante da Ordem dos Médicos.” A primeira CNCR é criada em 29 de outubro de 2014 (Despacho n.º 13163-C/2014), tendo já sido algumas vezes alterada; a composição atual foi anunciada no Despacho n.º 2714/2018. Esta comissão funciona junto e com apoio técnico e científico da Administração Central do Sistema de Saúde, I. P. (ACSS). Tem como missão principal propor ao membro do Governo

responsável as áreas de intervenção prioritárias em que devem ser reconhecidos CR, assim como definir critérios específicos que devem ser cumpridos.

Deste modo, no total foram propostas 28 áreas de intervenção prioritárias, no seguimento do Despacho 235-A/2015 (alterado pelo Despacho n.º 2999/2015) e do Despacho n.º 9415/2016, que propuseram 23 e 5 áreas respetivamente, tendo-se seguido os respetivos processos de candidatura e aprovação. Houve ligeiras adaptações durante estes procedimentos; por exemplo a área da Oncologia Pediátrica foi considerada no seu global (exceto Onco-oftalmologia) enquanto a Oncologia de adultos manteve-se dividida em diferentes CR, consoante a localização da neoplasia primária e inicialmente proposto. Atualmente estão aprovados 122 Centros de Referência distribuídos por 23 áreas de intervenção. O Quadro 1 tenta resumir todos os centros de referência aprovados, de acordo com o portal do Sistema Nacional de Saúde.²

Perante o término do “período de consolidação” do PNDR em 2015, que foi desenvolvido centrando-se apenas nos serviços do Ministério da Saúde, foi delineado ser substituído por uma estratégia nacional mais alargada com ações integradas a nível intersetorial e interinstitucional.

Em 2015, através do Despacho n.º 2129-B/2015, é publicada a Estratégia Integrada para as Doenças Raras (EIDR) 2015-2020: “baseada numa cooperação interministerial, intersetorial e interinstitucional, que faça uso complementar dos recursos médicos, sociais, científicos e tecnológicos, tem como missão desenvolver e melhorar: **1.** A coordenação dos cuidados; **2.** O acesso ao diagnóstico precoce; **3.** O acesso ao tratamento; **4.** A informação clínica e epidemiológica; **5.** A investigação; **6.** A inclusão social e a cidadania.” No mesmo despacho, são listadas as prioridades dentro de cada um destes assuntos, é estabelecido que esta Estratégia continuará a funcionar no âmbito da DGS e que será “coordenada por uma comissão interministerial, presidida pelo Diretor-Geral da Saúde, a qual define as suas regras de funcionamento, constituída pelos seguintes elementos: **a)** Um representante da Direção-Geral da Saúde; **b)** Um representante do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo

Jorge, I. P.; **c)** Um representante da Administração Central do Sistema de Saúde, I. P.; **d)** Um representante da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.; **e)** Um representante do Instituto de Segurança Social, I. P.; **f)** Um representante do Instituto Nacional para a Reabilitação, I. P.; **g)** Um representante da Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I. P.; **h)** Um representante da Direção-Geral da Educação para a Ciência e a Tecnologia, I. P.; **h)** Um representante da Direção-Geral da Educação para a área das necessidades educativas especiais.” No site da DGS¹, consultado pela última vez a 30.03.2019, estão publicados os relatórios intercalares de 2016 e de 2017 assim como os planos anuais de 2017 e 2018. De realçar do relatório Intercalar de 2017 da Estratégia Integrada a “Ausência de orçamento específico alocado às atividades da Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020” assim como a “Impossibilidade de as entidades envolvidas poderem aceitar financiamento externo de entidades privadas com fins lucrativos”.

Em termos de financiamento dos CR, do PNDR de 2008 previa-se “Propor regras de financiamento específico para os centros de referência acreditados.” Mas também sendo claro que: “O adequado funcionamento dos CR deve assegurado pelos Conselhos de Administração das instituições, nomeadamente em termos dotações de recursos humanos, materiais e financeiros. Tal facto não invalida uma rigorosa análise económico-financeira à sua atividade e sua influência na qualidade da prestação de cuidados.” (citações da secção VI. 1. E1 e E4).

A criação ou otimização de centros de referência organizados em redes permite diminuir os problemas habituais associados aos cuidados de saúde em doenças raras, nomeadamente a escassez de doentes, de recursos, de orientações clínicas, de experiência.

Segundo os “termos de referência para contratualização de cuidados de saúde no Serviço Nacional de Saúde (SNS) para 2018”³, foram criados os seguintes princípios genéricos de incentivo à atividade realizada nos CR: “Majoração, em 10% do preço das consultas (primeiras e subsequentes) realizadas em CR e no âmbito das áreas de referência; Redução de 50% do preço das consultas (primeiras e subsequentes) realizadas nas áreas de atividade, em outros centros tratamento, a apurar no momento da faturação e integrar em sede de acerto de contas; Majoração, em 5%, das linhas de produção de GDH médico e cirúrgico (internamento e ambulatório); realizadas nos CR e, no âmbito das áreas de atividade; Redução de 50%, da atividade inerente às linhas de produção de GDH médico e cirúrgico (internamento e ambulatório) realizada em outros centros de tratamento, no âmbito das áreas de atividade do CR e a apurar no momento da faturação e integrar em sede de acerto de contas; Eliminação progressiva do pagamento da atividade realizada pelas entidades não CR”. Foram ainda consideradas, para efeitos de contratualização e financiamento, a constituição de 4 grupos de CR: “**1.** transplantação e ECMO; **2.** oncologia; **3.** doenças raras; **4.** outras áreas médico-cirúrgicas,” para alguns dos quais tendo sido criadas especificidades que podem ser consultadas no referido documento da ACSS. Neste documento também se pretendeu “premiar e estimular a produção científica realizada pelos hospitais e centros hospitalares e ULS do SNS”, se referindo que no âmbito do Programa de Promoção de Investigação e Desenvolvimento, as instituições “concorrem entre si pela dotação anual de dois milhões de euros, distribuída pelo peso relativo da pontuação alcançada para o conjunto das patentes registadas e artigos científicos publicados em 2017” tendo sido definidas regras específicas.³ Foram ainda definidas orientações gerais para modelos de organização e funcionamento de centros de investigação disponíveis para acolher ensaios clínicos.³

4.2 REDES EUROPEIAS DE REFERÊNCIA

As redes europeias de referência (ERNs: *European Reference Networks*) são redes virtuais que reúnem prestadores de cuidados de saúde (HCPs: HealthCare Providers) de toda a Europa, com vista a facilitar o debate sobre doenças raras ou complexas, que requerem cuidados altamente especializados, e a concentrar os conhecimentos e os recursos disponíveis.⁴

A União Europeia (UE) tem tentado combater a escassez de políticas de saúde específicas para doenças raras nos diferentes Estados-Membros, através da implementação de uma estratégia global para os Estados-Membros apoiarem a equidade no acesso a prevenção, diagnóstico e cuidados de saúde para pessoas com doenças raras por toda a UE. Esta estratégia, baseada na necessidade de concentração de conhecimento e recursos, foi claramente afirmada pela primeira vez em 2008 e estabeleceu o objetivo de desenvolver cooperação, coordenação e regulamentação a nível Europeu para as doenças raras.

Em Março de 2011 foi adotada a Diretiva 2011/24/UE⁶ relativa aos direitos dos doentes em matéria de cuidados de saúde transfronteiriços que estabelece as condições nas quais um doente pode deslocar-se a outro país da UE para receber cuidados de saúde e ser reembolsado, abrangendo os custos dos cuidados de saúde, bem como a prescrição e a aquisição de medicamentos e dispositivos médicos e clarificando as regras de reembolso. A sua aplicação iniciou-se a 25 de outubro de 2013. Um dos objetivos desta diretiva foi promover a cooperação dos sistemas nacionais de saúde dos Estados-Membros incluindo a criação de ERNs.

A criação ou otimização de centros de referência organizados em redes permite diminuir os problemas habituais associados aos cuidados de saúde em doenças raras, nomeadamente a escassez de doentes, de recursos, de orientações clínicas, de experiência. Se a nível nacional parecem claros os benefícios do desenvolvimento de redes organizadas, a nível europeu muito mais, ao se cruzarem capacidades, recursos, experiência acumulada de numerosos especialistas, hospitais, associações

de doentes, stakeholders, de múltiplos países com realidades diferentes.

Em 2013, um estudo do Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde⁷ propôs alguns tópicos que deveriam ser abordados pelas ERNs, nomeadamente quais as patologias e intervenções a selecionar; quais as motivações e motores de desenvolvimento das ERNs; quais os procedimentos regulatórios, administrativos e financeiros necessários; e qual o impacto e desafios para o desenvolvimento das ERNs a nível Europeu.

As Decisões Delegadas e de Execução da Comissão de 10 de março de 2014 (2014/286/EU8 e 2014/287/EU9) estabeleceram o enquadramento legal para a criação das ERNs, definindo critérios e condições/objetivos a cumprir pelas redes e pelos prestadores de cuidados de saúde que as pretendam integrar, respetiva avaliação e tentando facilitar o intercâmbio de informações e experiências sobre a criação das ERNs. De realçar que as ERNs não foram criadas especificamente e apenas para as doenças raras, embora seja claro que são estas que beneficiarão mais da sua criação a curto e a longo prazo, sendo o foco principal dos trabalhos até ao momento desenvolvidos. Nestas Decisões Delegadas iniciais não foram definidos quais os temas aos quais as ERNs se deveriam dirigir. Uma primeira questão fundamental foi, perante a enorme heterogeneidade das “doenças raras”, como agrupá-las de modo a permitir um funcionamento eficiente, igualitário, multidisciplinar e integrador das ERNs dedicadas às doenças raras.

O Comité de Especialistas em Doenças Raras da União Europeia (EUCERD)¹⁰, em 2014 substituído pelo Grupo de Especialistas da Comissão Europeia em Doenças Raras (CEGRD), no âmbito da Ação Conjunta do EUCERD (EJA), que decorreu de 2011 a 2014, e posteriormente no âmbito da Ação Doenças Raras (RD-Action)¹¹ que decorre entre 2015 e 2020, desenvolveram um trabalho notável de apoio na conceptualização das ERNs e sobretudo na questão acima colocada dos grupos de doenças raras.^{12,13} Evangelista et al. em 2016,¹³ em nome do EUCERD/CEGRD, publicam este processo e respetiva fundamentação, de que se destaca a conclusão do valor prático de se agruparem

eficazmente as doenças raras em redes abrangentes, que tenham individualmente um amplo alcance de diversas doenças raras e incluam números significativos de doentes e de profissionais que partilham problemas/dilemas comuns e de forma multidisciplinar, em detrimento de redes centradas apenas numa única patologia ou num grupo restrito de doenças raras ou de tipos de tratamentos. Desta forma, toda e qualquer doença rara deve estar integrada em pelo menos uma ERN, tendo sido aqui sugeridos 22 grupos de doenças raras.¹³ Esta proposta surge na sequência do estudo da experiência francesa com a criação das “*filiales de santé maladies rares*”,¹⁴ assim como dos grupos de doenças da EURORDIS,¹⁵ da classificação Orphanet e do modelo de investigação do Reino Unido. As redes devem ser baseadas no esforço comum de todos os stakeholders e serem construídas sobre o que já está presente na comunidade.¹³ O primeiro passo foi o rastreio das redes de cooperação já existentes, de modo formal e/ou informal, e construir as ERNs sobre esta realidade.

O Conselho de Estados-Membros das ERNs foi criado em 5 de fevereiro de 2014 tal como previsto na respetiva decisão de execução da Comissão. O seu regulamento de funcionamento e composição (que inclui dois representantes de cada país incluindo Portugal) pode ser consultado no sítio da Comissão Europeia.⁴ Muito trabalho preparatório e de networking que permitiu a conceptualização de cada rede decorreu durante as respetivas reuniões das redes de cooperação preexistentes e das múltiplas sociedades científicas, assim como, de forma mais dirigida e em consonância com a Comissão Europeia e com o Conselho de Estados-Membros, durante a 1ª e a 2ª conferências europeias sobre as ERNs em junho de 2014 em Bruxelas e em outubro de 2015 em Lisboa. Em Janeiro de 2016, o Conselho de Estados-Membros publica uma reflexão estratégica¹⁶ sobre as ERNs onde são abordadas as seguintes questões: como lidar com a fragmentação e espectro limitado de eventuais propostas de ERNs (baseando-se nas recomendações referidas acima do EUCERD/CEGRD); como apoiar a colaboração e promover a cooperação entre grupos de interesse semelhantes num campo temático comum; como estabelecer estruturas horizontais e critérios

unificadores que possam cruzar todas as áreas temáticas.

Ainda durante 2016, a Comissão Europeia lançou o concurso para as primeiras ERNs, cujas candidaturas encerraram a 21 de junho, dirigidas a propostas que integrassem pelo menos 8 Estados-Membros e 10 prestadores de cuidados de saúde (HCPs). Só poderiam integrar a candidatura à Comissão Europeia, os HCPs reconhecidos como centros de referência pela autoridade competente de cada Estado-Membro, uma vez cumprida a legislação sobre esta matéria em vigor no seu país de origem assim como cumprir um número de requisitos gerais estabelecidos pela Comissão Europeia e um número de critérios específicos para cada tema/ERN (por exemplo, número de utentes observados com respetivas doenças raras; estes critérios são consultáveis no sítio da Comissão Europeia⁴, secção do Conselho de Estados-Membros).

Em Março de 2017, na 3ª conferência europeia sobre ERNs, em Vilnius, são apresentadas as primeiras 24 ERNs aprovadas pelo Conselho de Estados-Membros (Quadro 2) e que no seu global incluem a participação de mais de 900 unidades de saúde, pertencentes a mais de 300 hospitais (HCPs), e 150 associações representantes dos pacientes, de 25 países da EU e da Noruega (Quadro 2).⁴ De realçar a aprovação de duas ERNs adicionais além das que se dirigem aos 22 grupos propostos pelo EUCERD referidos acima.¹³

A nível nacional, 21 prestadores de cuidados de saúde HCPs portugueses participam em 16 ERNs (Quadro 2). Existem então 8 ERNs sem representantes em Portugal.

A dimensão e composição das ERNs assim como o seu nível de desenvolvimento/ evolução e complexidade atingida varia significativamente de uma rede para outra. Atualmente, a rede com maior dimensão é a MetabERN, cujo grupo de doenças raras são as doenças hereditárias do metabolismo, e que inclui 69 HCPs de 18 Estados-Membros, funcionando em estreita relação com a Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM). Cada ERN tem um centro coordenador, um conselho com representantes de todos os HCPs membros e representantes de associações de doentes. Adicionalmente, cada rede definiu grupos de trabalhos, alguns dirigidos a subgrupos de doenças raras outros dirigidos a campos de ação

como Educação, Investigação, Recomendações, Bases de Dados, entre outros. Todas as ERNs já têm um sítio na internet ativo que pode ser facilmente consultado (Quadro 2) e já começaram a ser publicados alguns artigos específicos sobre o modo como se estão individualmente a desenvolver.¹⁷⁻¹⁹

Desde o início das ERNs em Março de 2017, foi criado o Grupo dos Coordenadores das ERN (ERN Coordinators Group), que reúne 3 vezes por ano em conjugação com as reuniões do Conselho de Estados-Membros das ERNs, e recentemente, no seguimento da workshop respetiva da 4.ª Conferência das ERNs²⁰ que decorreu em Bruxelas em Novembro de 2018, está a ser criado um grupo de trabalho dos administradores hospitalares representantes de todas as ERNs.²¹

As ERNs têm ainda como objetivo facilitar e promover projetos de investigação, assim como bases de dados e registos europeus. Em termos de projetos de investigação, prevê-se que a potencialização da eficácia tanto na obtenção de fundos como de resultados, perante um trabalho em equipa a nível europeu numa rede ou até entre várias redes.

Em termos de monitorização, o Conselho de Estados-Membros adotou 18 indicadores de referência para o sistema de vigilância das ERNs, que foram apresentados na 4.ª Conferência das ERNs²⁰ e publicados em Janeiro de 2019²². O objetivo deste processo será contribuir para criar um sistema de melhoria da qualidade, definir os resultados previstos, identificar domínios de sucesso e eventuais problemas e demonstrar o valor acrescentado das redes europeias de referência.⁴

Um dos objetivos das ERNs é abranger todo o espaço europeu, dando primazia a um elevado nível de inclusão e acessibilidade. O Conselho de Estados-Membros

das ERNs, depois de alguns documentos preliminares, publicou em novembro de 2017 uma declaração sobre a definição e os critérios mínimos dos denominados “Parceiros Afiliados”.²³ Neste âmbito, a prioridade seria identificar e selecionar “Parceiros Afiliados” em Estados-Membros que não têm nenhum membro completo em determinada ERN. Nessa situação, cada Estado-Membro deve designar centros que poderiam participar na respetiva ERN como “Centro Nacional Colaborativo” e/ou “Associado”. Os Estados-Membros podem também designar um “Centro Nacional Coordenador” (National Coordination Hub, NCH) para todas as ERNs, considerado provavelmente uma boa solução para vários Estados-Membros. Segundo declaração de junho de 2018,²³ este processo de designação dos 3 tipos de Parceiros Afiliados deve ser flexível, adaptado à realidade de cada Estado-Membro e preferencialmente ter sido desenvolvido até final de fevereiro de 2019, de modo a estes parceiros serem incluídos nas respetivas redes no início do terceiro ano de atividade das ERNs. Até 30 de março de 2019, data da presente revisão, não tinham sido publicitados os resultados deste processo.

A iniciativa das redes europeias de referência é financiada ao abrigo de vários programas europeus: o Programa de Saúde, o Mecanismo Interligar a Europa e o programa Horizonte 2020. Nomeadamente, o Programa de Saúde 2018 atribuiu € 13.8 milhões para as ERNs nos 3 anos seguintes. A Comissão Europeia providencia oportunidades não competitivas a todas as ERNs, essenciais para estas poderem operar. Anualmente são submetidas candidaturas a este financiamento. Cada centro coordenador recebe o respetivo financiamento e é responsável pela sua aplicação, de acordo com a decisão do conselho de cada ERN. Este financiamento é habitualmente usado para a contratação de profissionais (apenas) a nível do centro coordenador, organização das reuniões anuais e outras, criação e manutenção do sítio, etc. De realçar que cada HCPs membro de uma ERN não recebe financiamento direto através da rede, sendo esta responsabilidade de cada Estado-Membro em articulação com sistemas nacionais de saúde e conselhos de administração hospitalares.

Nos anos que se seguirão, através das ERNs tentaremos construir um modelo

revolucionário de cuidados de saúde em rede e acesso a profissionais e recursos especializados. Neste modelo, qualquer profissional de saúde na EU poderá ter acesso ao conhecimento e perícia técnico-científica da ERN em causa via o centro nacional mais próximo nela envolvido (membro completo ou parceiro afiliado), o qual deve contactar. Este centro de referência, se necessário, apresentará o caso ou questão específica a outros peritos da ERN. Ao paciente será pedido consentimento informado para a sua situação ser discutida através do Sistema de Gestão Clínica de Pacientes – CPMS (*Clinical Patient Management System*): uma plataforma web segura de discussão de casos clínicos, cujo desenvolvimento está a ser financiado pela Comissão Europeia, e que se destina a ser usada por todas as ERNs. Foi lançada em 2018 e encontra-se em teste, otimização e adaptação pelas diferentes ERNs.

O modelo das ERNs é claramente centrado no utente e um dos seus elementos cruciais e inovadores é a estreita relação com os representantes das Associações de Doentes. A EURORDIS desenvolveu um grupo de ePAGs (*European Patient Advocacy Groups*) para cada ERN²⁴. Os ePAGs elegem representantes que participam ativamente a todos os níveis de cada ERN, tanto no conselho como individualmente em cada grupo de trabalho. Cada HCP membro da ERN deve também demonstrar a sua interação com as respetivas Associações de Doentes a nível nacional e que tem o apoio destas.

As ERNs têm ainda como objetivo facilitar e promover projetos de investigação, assim como bases de dados e registos europeus. Em termos de projetos de investigação, prevê-se que a potencialização da eficácia tanto na obtenção de fundos como de resultados, perante um trabalho em equipa a nível europeu numa rede ou até entre várias redes. Um dos exemplos já em execução é o projeto “*Solve-RD - solving the unsolved rare diseases*”, um projeto de investigação financiado pelo programa Horizonte 2020 (independente do orçamento individual de cada ERN) por 5 anos (2018-2022). Este projeto ambicioso reúne os esforços de quatro ERNs (ERN-RND, -EURO-NMD, -ITHACA, e -GENTURIS) mas pretende abranger coortes de pacientes de todas as 24 ERNs. O objetivo principal é diminuir drasticamente o número de

pacientes e de doenças sem etiologia molecular estabelecida, uma realidade frequente em doenças raras. Além de apostar na elucidação de síndromes genéticas já descritas, mas sem causa estabelecida, e na descoberta de “novas” doenças ou fenótipos, este projeto pretende também melhorar o diagnóstico de doenças raras em geral através da participação e implementação de uma rede de conhecimento partilhado sobre genes, variantes genéticas e fenótipos.

De referir ainda, sobretudo no contexto deste livro, do enorme potencial das ERNs para agilizar a criação e implementação de ensaios clínicos com medicamentos órfãos, assim como desenvolver recomendações de boas práticas para a sua utilização na prática clínica. Reconhecendo este potencial, mas também a necessidade de transparência, o Conselho dos Estados-Membros das ERNs publicou em novembro de 2016 uma declaração sobre a relação das ERNs e a indústria.²²

4.3 CONSIDERAÇÕES E RECOMENDAÇÕES PESSOAIS

O desenvolvimento de uma rede nacional de centros de referência eficaz e em coordenação com as redes europeias exige a Portugal, à semelhança do que acontece com os outros países europeus, um esforço considerável, mas que a longo prazo será certamente compensado. Tratando-se de um livro branco, além do ponto da situação deixo aqui algumas considerações e recomendações, com a devida ressalva que estarão inerentemente enviesadas pela minha experiência pessoal. Sou coordenador local da equipa multidisciplinar de displasias ósseas do Hospital Pediátrico de Coimbra – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, membro da Rede Europeia de Referência em Doenças Ósseas Raras (ERN-BOND), área temática que ainda não foi priorizada em Portugal para aprovação de CR, tendo acompanhado de perto o desenvolvimento das ERNs.

4.3.1 Coordenação entre as diferentes comissões oficiais portuguesas e outros stakeholders na área das doenças raras

Como descrito acima, em Portugal e em termos oficiais, existem atualmente: a Comissão Nacional para os Centros de Referência (CNCR), junto da ACSS; a comissão interministerial coordenadora da EIDR, junto da DGS; e os dois representantes de Portugal no Conselho de Estados-Membros das ERNs, atualmente pertencentes à DGS. É necessário otimizar continuamente a constituição e orgânica destas comissões. Parece-me também importante haver profissionais dedicados a tempo inteiro ou pelo menos com horário significativo dedicado a esta temática, assim como devidamente remunerados. Os elementos que integram a comissão interministerial coordenadora da EIDR 2015-2020, segundo o Despacho n.º 2129-B/2015 que a criou, “exercem as funções no seu horário de trabalho, não lhes sendo devida remuneração adicional”, o mesmo acontecendo com a CNCR pelo estabelecido na Portaria n.º 194/2014 (Artigo n.º 10: “7 — O exercício de funções na Comissão não é remunerado.”) Além da articulação entre estas comissões, o trabalho conjunto diretamente com os hospitais e equipas multidisciplinares individuais será importante. Poderá ser particularmente útil por exemplo, à semelhança do que existe a nível europeu, fomentar reuniões/grupos de trabalho entre todos os responsáveis locais dos diferentes centros de referência e/ou membros portugueses das diferentes ERNs; e entre respetivos administradores destes hospitais. O diálogo com representantes de Associações de Doentes e Sociedades Científicas é igualmente importante.

4.3.2 Convergência entre o plano para centros de referência nacionais e as ERNs

Em cada país da EU foi colocado o desafio de adaptar o seu Sistema Nacional de Saúde e respetivo plano para doenças raras e centros de referência ao modelo europeu de ERNs, conceptualizado pelo EUCERD/CEGRD e pelo Conselho de Estados-Membros. Esta tarefa exige um trabalho profundo de reflexão e estruturação a cada Estado-Membro, de que Portugal não é exceção. Alguns países

já criaram grupos de trabalhos específicos nesta área e até publicaram sobre este assunto.²⁵ Em Portugal, no documento de 2011 intitulado “Rede Nacional de Centros de Referência para Doenças Raras” acima referido, já esta preocupação era clara estando definido como requisito para um CR: “13 - Integrar ou articular-se corretamente com os restantes serviços nacionais de diagnóstico e tratamento (ambulatório ou internamento) da patologia de referência, e com centros congéneres nacionais e/ou internacionais, nomeadamente com os europeus com quem os quais se deverão articular em rede.” No entanto, não há um plano específico sobre este assunto que conste da EIDR 2015-2020.¹ Como acima descrito, e facilmente constatado pela análise dos Quadros 1 e 2, atualmente existe uma discrepância significativa entre as áreas temáticas priorizadas em Portugal e as áreas temáticas definidas para as ERNs. De realçar que desde 2016, não foram definidas novas áreas de intervenção prioritárias em Portugal. Será de seguir o exemplo de países como a França, por todos considerado o país inovador em termos de planos nacionais de doenças raras e centros de referência, que combateu a fragmentação e dispersão através do agrupar de determinados CR e da criação das “*filières de maladies rares*”,¹⁴ modelo depois seguido na criação as áreas temáticas das ERNs. Isto permitiu melhorar a diversos níveis, de que destaco por exemplo um financiamento mais adequado, otimização dos profissionais administrativos e outros, um melhor diálogo com associações, a possibilidade de cada “*filière*” ter um sítio online dinâmico, interativo, desenvolver reuniões nacionais, entre outros.

A título de exemplo prático, os reconhecidos CR portugueses para a Paramiloidose Familiar podem ser integrados em centros mais abrangentes de doenças neuromusculares e participarem na ERN-NMD, dedicada a este grupo de patologias e para a qual ainda não existe representante em Portugal. Na ERN-NMD existe um grupo de trabalho em doenças do nervo periférico onde está incluído um subgrupo sobre aquela patologia específica, liderado pelo Prof. David Adams, coordenador do centro de referência francês de paramiloidose e que fundou em 2015 a *European Network for ATTR amyloidosis* (ATTReuNET), integrada desta forma na ERN-NMD.

De realçar que já existem bons exemplos de CR aprovados em Portugal em que várias instituições atuam em conjunto ou em rede, dos quais destaco: o Centro Compreensivo do Cancro do Porto, membro da Rede Europeia de Referência relativa aos Síndromes Genéticas com Risco Tumoral (ERN-GENTURIS), e que é um consórcio entre o Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto – i3S e o Instituto Português de Oncologia do Porto, em associação com o Centro Hospitalar e Universitário de São João; os dois CR de Implantes Cocleares aprovados: o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, conjuntamente com o Centro Hospitalar do Porto, o Centro Hospitalar Lisboa Norte, e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho; o Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, conjuntamente com o Centro Hospitalar Lisboa Central, e o Hospital CUF Infante Santo.

Além da convergência em termos de áreas temáticas e organização no seu global, haverá todo o benefício no uso de ferramentas informáticas compatíveis em todo o território nacional, mas também com as ERNs, agilizando a partilha de informação através da plataforma europeia CPMS, entre outros. Neste aspeto, acredito que Portugal está bem posicionado dado

o sucesso dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS)²⁶ na criação de recursos informáticos transversais e abrangentes a nível nacional, que muito têm facilitado a troca de informações entre as várias unidades

de saúde do país, desde centros de saúde e hospitais. Por exemplo, a ferramenta SClínico está presente em 50 entidades do setor da saúde e conta com a utilização de cerca de 75% do *staff* hospitalar, o que corresponde a mais de 66.500 utilizadores

O potencial das ERNs para agilizar a criação e implementação de ensaios clínicos com medicamentos órfãos, assim como desenvolver recomendações de boas práticas para a sua utilização na prática clínica.

de sistema das diversas áreas.²⁶ Seria importante o desenvolvimento de um módulo do SClínico dirigido aos CR, especialmente capaz de dar resposta à multidisciplinaridade inerente a estas equipas complexas, ao registo de indicadores necessários para a respetiva monitorização, à necessidade de codificação adequada às doenças raras (*Orphanet, Human Phenotype Ontology, etc*), à necessidade de tradução de registos para inglês e da ágil articulação com a plataforma CPMS e com bases de dados a serem criadas no âmbito das ERNs.

Seria então desejável haver um grupo de trabalho específico que fizesse a ligação entre a CNCR, a comissão interministerial, os responsáveis da DGS junto do Conselho de Estados-Membros e os SPMS com o objetivo de acelerar e otimizar o plano de convergência entre a estratégia nacional e a europeia. Neste âmbito, será importante auscultar exaustivamente tanto as múltiplas equipas de profissionais (reconhecidas ou não como centros de referência nacionais), os respetivos conselhos de administração e sistemas de informação hospitalares, assim como associações de doentes que integram atualmente ERNs, sobre a sua experiência até ao momento e pedir sugestões para continuar e melhorar a respetiva participação.

4.3.3 Convergência entre o plano de CR a nível nacional e as Redes de Referência Hospitalar

Ainda há um trabalho significativo a fazer no sentido de convergir o plano de CR a nível nacional com as Redes de Referência Hospitalar (RRH),²⁷ em fase de atualização nos últimos anos. Estas são habitualmente delineadas por especialidade, mas em doenças raras a visão deve ser multidisciplinar, de acordo com os CR e tentando ajudar estes na integração e complementaridade dos cuidados locais com os dos hospitais centrais.

4.3.4 Capacitar e apoiar adequadamente as equipas dos diferentes CR

Da minha experiência pessoal e certamente de outros colegas envolvidos em equipas multidisciplinares que funcionam formal ou informalmente como referência para muitas famílias e restante infraestrutura do SNS num determinado grupo de doenças raras, existem em Portugal condições mínimas ou médias necessárias para fornecer um bom serviço à população, mas com dificuldades significativas em atingir o patamar acima de excelência e responder às solicitações crescentes. Uma “simples” candidatura a financiamento ou até à própria candidatura de reconhecimento de CR nacional ou europeia, requer um grande trabalho, horas extra e esforço por parte das equipas, em especial dos médicos em causa. Para além dos processos de aprovação de CR, são necessários mecanismos de capacitação e estruturas apoio ao funcionamento destas equipas que poderão passar por procedimentos criados quer a nível de cada hospital, quer a nível central. Na minha perceção, com um baixo nível de investimento estrutural, que poderá passar por garantir que as equipas tenham adequado apoio administrativo, informático, ou de execução de ensaios clínicos, entre outros, conseguir-se-ão resultados notáveis.

4.3.5 Financiamento e monitorização/vigilância de CR e ERNs

Como descrito acima, foram definidos no final de 2017 um conjunto de incentivos para os CR aprovados em Portugal assim como para os centros de investigação clínica.³ Sendo o financiamento e a monitorização/vigilância áreas cruciais, mas interligadas, seria desejável o desenvolvimento de um conjunto de medidas adicionais de apoio aos CR e membros das ERNs, de que destaco:

- Dar formação às equipas específicas, aos respetivos diretores de serviço, aos administradores hospitalares e aos conselhos de administração sobre estes e quaisquer outros incentivos a serem criados assim como sobre os indicadores de monitorização/vigilância.

- Assegurar que de fato cada doente, cada consulta e cada procedimento realizado num utente com uma doença rara é corretamente contabilizado. Serão certamente necessárias novas ferramentas informáticas transversais a todo o SNS, ou adaptação das existentes como a que referi acima para o SClínico. Foram anunciados recentemente os 18 indicadores²⁸ que serão monitorizados nas equipas pertencentes a ERNs; como apoiar as equipas portuguesas para conseguirem corretamente registar e medir estes indicadores?

- Além de consultas e procedimentos ou publicações, como adequadamente contabilizar outras atividades altamente especializadas, não específicas de mas que constituem o dia-a-dia num CR, como: as complexas reuniões multidisciplinares; os pedidos de opiniões a peritos internacionais usando a CPMS ou outra plataforma; a criação de protocolos; a participação no desenvolvimento de recomendações de boas práticas; a elaboração de panfletos informativos para as famílias; entre numerosos outros? Um exemplo prático para perceção do que está a acontecer poderia ser apenas a avaliação dos correios eletrónicos dos responsáveis das equipas portuguesas que integram as ERNs, antes e ao longo do desenvolvimento destas. Como conseguir dar resposta ao numeroso conjunto de emails, questionários, participação em grupos de trabalho específicos, participação em reuniões internacionais, muitas vezes sem adequado apoio administrativo e sem que este trabalho possa ser contabilizado?

- Seria benéfico criar mecanismos ágeis de monitorização do efeito dos referidos incentivos financeiros a curto prazo assim como de avaliação do grau de satisfação das equipas e respetivos administradores hospitalares.

- Criar incentivos específicos para as equipas que integrem ERNs. De realçar que apesar de estar referido nos vários despachos de aprovação de CR e no próprio documento referente à contratualização³ o grande interesse da integração dos CR nacionais nas ERNs, não é definido qualquer incentivo específico para as equipas que de facto o consigam fazer. Destacamos ainda que apenas são considerados pelos incentivos já definidos, os CR aprovados em Portugal e existe um número significativo

de equipas que participam nas ERNs (Quadro 2) para os quais a respetiva área ainda não foi priorizada e o respetivo processo não decorreu, deixando-as sem enquadramento para estes incentivos. Este é mais um argumento que reforça a necessidade acima discutida da convergência de áreas temáticas entre CR nacionais e ERNs.

- Estudar a hipótese de financiamento direto não competitivo aos CR ou grupos de CR, como acontece em outros países de que destaco novamente o exemplo francês, além dos referidos incentivos e sem descomprometer a responsabilidade dos conselhos de administração dos centros hospitalares. Esta medida poderia ser dirigida a assegurar a tal estrutura de apoio aos CR a nível administrativo, organizacional, estratégia de comunicação, diálogo com associações de doentes e indústria, entre outros, e provavelmente vai permitir um salto qualitativo nas equipas.

4.3.6 Melhorar a informação em português sobre CR e ERNs

Deve haver um esforço coletivo no sentido de melhorar a informação em português sobre CR e ERNs, desde os sítios online dos hospitais (com escassa informação para a maioria dos centros e das equipas) aos sítios oficiais do portal do SNS², da DGS¹, da própria Comissão Europeia⁴ e da Orphanet.²⁹ Muitos colegas têm-me abordado (assim como a outros colegas que integram as ERNs) com dúvidas sobre estas e em como todo o processo se tem desenvolvido. A maioria da informação que recebi inicialmente para as candidaturas e restante processo foi obtida diretamente através dos nossos parceiros europeus. A revisão que fiz para escrever este texto, com as suas lacunas possíveis, permitiu-me constatar também a dificuldade em obter informações atuais sobre estes assuntos assim como alguma confusão existente na comunicação social.

4.4 COMENTÁRIOS FINAIS

Apesar das dificuldades existentes, a minha experiência pessoal nas ERNs é muito positiva e inspiradora para o futuro. Já é e vai continuar a ser um modelo revolucionário de cuidados de saúde e acredito que vai se transformar num dos pilares agregadores e distintivos da EU. Portugal será provavelmente um dos países que mais beneficiará de todo o processo e aos mais variados níveis. Temos uma estrutura prévia montada de qualidade e a experiência de centros de referência europeus através das ERNs pode e deve servir como modelo para acelerar a progressão e otimização das nossas equipas e recursos. Reforço, no entanto, que as ERNs estão numa fase de criação e desenvolvimento, requerendo o empenho e esforço adicional de todos os membros que as constituem, e que ainda demorará algum tempo para serem benéficas em larga escala a todos os profissionais de saúde e, sobretudo, a cada utente com uma doença rara.

4.5 AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Doutora Heloísa Santos, que participou na Comissão de Coordenação do PNDR criada em 2009, pela leitura crítica e comentários a este manuscrito.

QUADRO 1 – Centros de Referência aprovados em Portugal

[adaptado da listagem que consta do site da DGS datada de data de 03 de abril de 2017 (<https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2017/08/i023518.pdf>) à qual se adicionou os CR aprovados por Despacho n.º 6669/2017, Declaração de Retificação n.º 530/2017 e Despacho n.º 1874/2018]

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Doenças Raras	Coagulopatias Congénitas	Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E.
		Centro Hospitalar de São João, E. P. E.
		Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.
		Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E.
Doenças Raras	Doenças Hereditárias do Metabolismo	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Hospital da Senhora da Oliveira, Guimarães, E. P. E. (na vertente das Doenças Lisossomais de Sobrecarga)

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Doenças Raras	Fibrose Quística	Centro Hospitalar do Porto, E. P. E.
		Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E.
		Centro Hospitalar Lisboa Central, E. P. E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E. P. E.
		Centro Hospitalar de São João, E. P. E.
Doenças Raras	Paramiloídose Familiar	Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
Doenças Cardiovasculares	Cardiologia de Intervenção Estrutural	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
Doenças Cardiovasculares	Cardiopatias Congénitas	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Epilepsia Refratária	Epilepsia Refratária	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E. (na vertente pediátrica)
Oncologia de Adultos	Cancro do Esófago	Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
Oncologia de Adultos	Cancro do Reto	Centro Hospitalar de Leiria, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Leiria, E. P. E.
		Centro Hospitalar de Tondela Viseu, E. P. E.

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Oncologia de Adultos	Cancro do Testículo	Centro Hospitalar do Algarve, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Centro Integrado dos Hospitais CUF Lisboa
		Hospital da Luz, S.A.
		Hospital de Braga
		Hospital Distrital de Santarém, E.P.E.
		Hospital do Espírito Santo, E.P.E.
		Hospital Garcia de Orta, E.P.E.
		Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
Sociedade Gestora do Hospital de Loures, S.A. - Hospital Beatriz Ângelo		
Centro Hospitalar de São João, E.P.E.		
Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.		
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.		
Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.		

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Oncologia de Adultos	Cancro Hepatobiliar/ Pancreático	Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.
		Hospitalar de Leiria, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
		Sociedade Gestora do Hospital de Loures, S.A. - Hospital Beatriz Ângelo
Oncologia de Adultos	Sarcomas das Partes Moles e Ósseos	Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Oncologia Pediátrica	Oncologia Pediátrica	Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, E.P.E.
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
Onc-Oftalmologia	Onc-Oftalmologia (Retinoblastoma e Melanoma Ocular)	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
Transplante	Transplantação Pulmonar	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
Transplante	Transplantação Renal Pediátrica	Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
Transplante	Transplantação Renal Adultos	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Transplante	Transplante de Coração	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
Transplante	Transplante Hepático	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.
Transplante	Transplante de Pâncreas	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E.
Técnicas/ Procedimentos	ECMO - oxigenação por membrana extracorporal	Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
Técnicas/ Procedimentos	Implantes Cocleares	Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E. P. E., conjuntamente com o Centro Hospitalar do Porto, E.P.E., o Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E., e o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E., conjuntamente com o Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E., e o Hospital CUF Infante Santo.

Área de Intervenção Prioritária	Patologias/ Procedimentos	Centro de Referência
Técnicas/ Procedimentos	Neurorradiologia de intervenção na doença cerebrovascular	Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.
		Centro Hospitalar do Porto, E.P.E. conjuntamente com o Centro Hospitalar de São João, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Central, E.P.E.
		Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, E.P.E.
		o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/ Espinho, E.P.E.
		Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, E.P.E., conjuntamente com o Hospital Garcia de Orta, E.P.E.

QUADRO 2 – Redes Europeias de Referência e membros/representantes em Portugal

Redes Europeias de Referência (ERNs)		Membros (HCPs) em Portugal
ERN BOND http://ernbond.eu/	European Reference Network on Rare Bone Disorders	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
ERN CRANIO https://ern-cranio.eu/	European Reference Network on Rare craniofacial anomalies and ENT disorders	Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE
Endo-ERN https://endo-ern.eu/	European Reference Network on Rare Endocrine Conditions	APDP - Associação de Diabéticos de Portugal
ERN EpiCARE https://epi-care.eu/	European Reference Network on Rare and Complex Epilepsies	Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE
		Centro Hospitalar do Porto, EPE
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
ERKNet https://www.erknet.org	European Rare Kidney Diseases Reference Network	
ERN-RND http://www.ern-rnd.eu/	European Reference Network on Rare Neurological Diseases	
ERNICA https://ern-ernica.eu/	European Reference Network on Rare inherited and congenital anomalies	
ERN-LUNG http://www.ern-lung.eu/	European Reference Network on Rare Respiratory Diseases	Centro Hospitalar do Porto, EPE

Redes Europeias de Referência (ERNs)

Membros (HCPs) em Portugal

ERN-Skin http://skin.ern-net.eu/	European Reference Network on Rare and Undiagnosed Skin Disorders	
EURACAN http://euracan.ern-net.eu/	European Reference Network on Rare Adult Cancers (solid tumors)	Centro Hospitalar do Porto, EPE
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
EuroBloodNet https://www.eurobloodnet.eu	European Reference Network on Rare Hematological Diseases	Centro Hospitalar do Porto, EPE
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
		Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
EUROGEN http://eurogen-ern.eu/	European Reference Network on Rare Urogenital Diseases	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE
EURO-NMD http://www.euro-nmd.eu/	European Reference Network for Rare Neuromuscular Diseases	
ERN-EYE https://www.ern-eye.eu/	European Reference Network on Rare Eye Diseases	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
ERN GENTURIS http://www.genturis.eu	European Reference Network on GENetic TUmour RIsk Syndromes	Porto.Centro Compreensivo de Cancro

Redes Europeias de Referência (ERNs)

Membros (HCPs) em Portugal

GUARD-HEART http://guardheart.ern-net.eu/	Gateway to Uncommon And Rare Diseases of the HEART	
ITHACA http://www.ernithaca.org/	European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
MetabERN https://metab.ern-net.eu/	European Reference Network for Rare Hereditary Metabolic Disorders	Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE
		Centro Hospitalar de São João, EPE
		Centro Hospitalar do Porto, EPE
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
		Hospital Senhora da Oliveira, Guimarães, EPE
PaedCan-ERN http://paedcan.ern-net.eu/	European Reference Network for Paediatric Cancer (haemato-oncology)	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
		Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE
ERN RARE-LIVER https://www.rare-liver.eu/	European Reference Network on Rare Hepatological Diseases	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
ERN ReCONNET http://reconnet.ern-net.eu/	Rare Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases Network	Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE
		Porto.Centro Compreensivo de Cancro

Redes Europeias de Referência (ERNs)

Membros (HCPs) em Portugal

ERN RITA http://rita.ern-net.eu/	Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases Network	
ERN TRANSPLANT-CHILD http://www.transplantchild.com/	European Reference Network on Transplantation in Children (incl. HSCT, heart, kidney, liver, intestinal, lung and multiorgan)	Centro Hospitalar de Lisboa Norte, EPE
		Centro Hospitalar do Porto, EPE
		Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE
VASCERN https://vascern.eu/	European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases	

REFERÊNCIAS

1. Sítio DGS Estratégia Integrada para as Doenças Raras: <https://www.dgs.pt/qualidade-e-seguranca/estrategia-integrada-para-as-doencas-raras/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/doencas-raras.aspx>.
2. Sítio Portal do Sistema Nacional de Saúde - Centros de Referência: <https://www.sns.gov.pt/institucional/centros-de-referencia/>.
3. Termos de Referência para contratualização de cuidados de saúde no SNS para 2018 (Nov 2017): http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2017/11/Termos-Referencia-Contratualizacao-SNS_2018.pdf.
4. Sítio da Comissão Europeia sobre Redes Europeias de Referência: https://ec.europa.eu/health/ern_pt.
5. Communication from the Commission to the European Parliament, The Council, The European Economic and Social Committee and the Committee of the regions on Rare Diseases: Europe's challenges. *Off J Eur Union*. 2008;679.
6. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. OJ L 88, 4.4.2011, p. 45--65.
7. Palm W, Glinos IA, Rechel B, Gareil P, Reinhard B, Figueras J. Building European Reference Networks in Health Care: Exploring concepts and national practices in the European Union. European Observatory on Health Systems and Policies; 2013. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/184738/e96805-final.pdf.
8. 2014/286/EU: Commission Delegated Decision of 10 March 2014 setting out criteria and conditions that European Reference Networks and healthcare providers wishing to join a European Reference Network must fulfil Text with EEA relevance. OJ L 147, 17.5.2014.
9. 2014/287/EU: Commission Implementing Decision of 10 March 2014 setting out criteria for establishing and evaluating European Reference Networks and their Members and for facilitating the exchange of information and expertise on establishing and evaluating.
10. Sítio do EUCERD: <http://www.eucerd.eu/>.
11. Sítio da RD-Action: <http://www.rd-action.eu/european-reference-networks-erns/>.
12. Taruscio D, Gentile AE, Evangelista T, Frazzica RG, Bushby K, Moliner Montserrat A. Centres of expertise and European reference networks: Key issues in the field of rare diseases. The EUCERD recommendations. *Blood Transfus*. 2014;12(SUPPL. 3). doi:10.2450/2014.0026-14s
13. Evangelista T, Hedley V, Atalaia A, et al. The context for the thematic grouping of rare diseases to facilitate the establishment of European Reference Networks. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):17. doi:10.1186/s13023-016-0398-y
14. Sítio Orphanet - resumo informação "Filières Maladies Rares" - organização dos centros de referência franceses: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Filiere.php?Ing=FR.
15. Sítio EURORDIS: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics_Filiere.php?Ing=FR.
16. Reflexão estratégica do Conselho de Estados-Membros sobre as redes europeias de referência (2016): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ern_board_implementationstrategy_en.pdf.
17. Röhl C, Vos JR, Geversink N, Hoogerbrugge N, Giepmans L. Boosting care and knowledge about hereditary cancer: European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes. *Fam Cancer*. 2018;0(0):0. doi:10.1007/s10689-018-0110-6
18. Wijnen R, Anzelewicz S, Petersen C, Czauderna P. European Reference Networks: Share, Care, and Cure—Future or Dream? *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(05):388-394. doi:10.1055/s-0037-1607057
19. Mosca M, Cutolo M. Clinical practice guidelines: the first year of activity of the European Reference Network on Rare and Complex Connective Tissue and Musculoskeletal Diseases (ERN ReCONNET). *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000791. doi:10.1136/rmdopen-2018-000791
20. 4th conference on European Reference Networks (Nov 2018): https://ec.europa.eu/health/ern/events/ev_20181121_pt.
21. 4th Conference on ERNs - Parallel session PS 4: Hospital's management and ERNs: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ev_20181121_ps4_en.pdf.
22. Declaração do Conselho dos Estados-Membros sobre as ERNs e a indústria (Nov 2016): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/statement_industry_conflict_of_interest_en.pdf.
23. Declaração do Conselho de Estados-Membros sobre a definição e os critérios mínimos dos Parceiros Afiliados (Nov 2017): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/boms_affiliated_partners_en.pdf.
24. Sítio Eurordis ePAGs: <https://www.eurordis.org/content/epags>.
25. Graessner H, Schäfer F, Scarpa M, Wagner TOF. Europäische Referenznetzwerke European Reference Networks. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz*. 2017;60(5):537-541. doi:10.1007/s00103-017-2533-x
26. Sítio dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde: <https://spms.min-saude.pt/>.
27. Sítio do Sistema Nacional de Saúde - Redes de Referência Hospitalar: <https://www.sns.gov.pt/sns/redes-de-referenciacao-hospitalar/>.
28. ERN Continuous Monitoring and Quality Improvement System (ERN CMQS) Set of ERN core indicators (18) (Jan 2019): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/continuous_monitoring_en.pdf.
29. Sítio Orphanet - centros e redes de referência: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Clinics.php?Ing=PT>.

5

DOENÇAS RARAS – A VOZ DOS DOENTES

Marta Jacinto

Presidente da Aliança Portuguesa de Associações das Doenças Raras, Presidente da Associação Pseudoxantoma Elástico Portugal

Joaquim Brites

Presidente da Associação Portuguesa de Neuromusculares, membro da ERN EURO-NMD

Ambos membros Comissão Instaladora da nova Organização Agregadora de Associações de Doenças Raras

5.1 A Voz dos Doentes	120
5.2 A convivência com o diagnóstico	126
5.3 As associações de doentes e a representação do doente raro	132
5.4 As dificuldades dos doentes	135
5.5 Os centros de referência, a visão dos doentes	144
5.6 Os cuidadores	146
5.7 A necessidade de garantir a proteção da confidencialidade e evitar a segregação	150
5.8 Dia das Doenças Raras	150
5.9 Conclusões	151

5.1 A VOZ DOS DOENTES

Falar de doentes raros é falar de pessoas que, em alguma altura da sua vida, se depararam com um caminho demasiado longo para obter um diagnóstico e que, depois de superarem muitos desafios e acabar por conhecê-lo, provavelmente não encontraram quem fosse capaz de as elucidar devidamente sobre a sua doença e que, por isso, se sentiram sozinhas, confusas, desamparadas, perplexas e angustiadas. Pior do que receber o diagnóstico de uma doença rara pode ser o tempo de espera até se saber o seu nome, altura em que os doentes e famílias podem ou não ser informados sobre as causas e os efeitos da mesma. Portanto, antes de obter o diagnóstico há, ainda demasiadas vezes, uma viagem extremamente longa que pode levar largos anos e passar por inúmeras consultas e exames, por vezes de especialidades em nada relacionadas com a doença efetiva, diagnósticos intermédios que acabam por não ser confirmados e muitas dúvidas. Por vezes, estes doentes têm sintomas e sinais que são comuns aos de doenças não raras e acabam por saltar de diagnóstico em diagnóstico, de profissional em profissional, de especialidade em especialidade, sem obter um diagnóstico correto. Outras vezes os sintomas não têm qualquer relação com os comuns, mas o drama é, frequentemente, o mesmo.

Portanto, o diagnóstico continua a ser a base do problema dos doentes raros, trazendo consequentemente preocupação e angústia aos doentes e às suas famílias. O caminho passará por atribuir mais fundos à prevenção e à investigação mas, também, por investir



A voz dos doentes tem de ser também a voz dos cuidadores e dos familiares, que tomam nos seus braços o peso de acompanhar os primeiros quando a doença não os deixa tratar de si mesmos.

na formação dos profissionais de saúde, em especial da Medicina Geral e Familiar, ao longo da sua formação académica e também quando no ativo.

Sendo a investigação o principal motor para obter mais informação sobre as Doenças Raras, poderá contribuir em grande medida para reduzir o tempo necessário para o diagnóstico. Adicionalmente, profissionais de saúde mais informados e despertos para esta realidade mais depressa identificarão os primeiros sinais de alerta e remeterão estes doentes para consultas especializadas em que, por sua vez, mais rapidamente poderá ser estabelecido ou, confirmado o diagnóstico e promover-se o acompanhamento do doente.

O diagnóstico não deixa de ser, apenas, uma peça de um *puzzle* que terá que ser construído, não impedindo que a pessoa se sinta sozinha e, porventura, incompreendida. Apesar do esforço que possa ser feito pelas pessoas mais próximas, como família e amigos, só perante a situação de um diagnóstico desta natureza é possível perceber a ansiedade e as dúvidas que surgem. Dúvidas essas que, por vezes, só com o diálogo com outros indivíduos que tenham recebido igual diagnóstico pode apaziguar.

E se, para um jovem ou para um adulto, ter um problema de saúde não explicado ou quanto ao qual pouco ou nada se pode fazer é um drama, no caso das crianças e adolescentes é muito pior. No caso das doenças mais rapidamente incapacitantes o impacto para as famílias é gigantesco, obrigando normalmente a que pelo menos um dos progenitores tenha que se dedicar, praticamente a tempo inteiro àquele filho. Portanto, a voz dos doentes tem de ser também a voz dos cuidadores e dos familiares, que tomam nos seus braços o peso de acompanhar os primeiros quando a doença não os deixa tratar de si mesmos.

Em qualquer família, idealiza-se um futuro com base em sonhos ou em tradições familiares, por vezes até influenciado pelas gerações anteriores, pelo seu sucesso ou apenas pela necessidade de seguir uma linha normal de sucessão. Quando se constitui uma família, independentemente da forma como ela é pensada ou pelos atores que o fazem, da sua orientação sexual, da sua convicção religiosa, da

sua condição económica, da sua origem social ou geográfica, assume-se, à partida, que tudo o que se segue será normal. E a grande maioria das famílias não passará por discussões em grupo, conferências, nem sessões de trabalho sobre doenças raras, até se deparar com um diagnóstico. Por outro lado, os artigos de opinião, os debates ou reportagens televisivas sobre estas doenças são também eles raros.

No seio de uma família considerada saudável e sem antecedentes conhecidos de doenças graves, portanto, de progenitores assintomáticos, a genética assume uma importância menor e a medicina convencional não encontra razões para a sua intervenção. A falta de curiosidade, e de necessidade de questionar, estão presentes em todas as consultas de rotina e em quase todos os atos de medicina familiar. Evitam-se assim, involuntariamente, os sinais de alarme que poderiam destruir os sonhos, por não saber o que procurar.

Já quando algum dos elementos de um casal tem conhecimento de que é portador ou há historial de doenças raras na família, o aconselhamento genético passa a ter um papel primordial na forma de encarar o futuro e pode ajudar a tomar decisões. Não sendo possível adivinhar a evolução de qualquer gravidez, seja planeada ou não, esta é sempre idealizada como saudável, pelo que será determinante a evolução da oferta no mundo da prevenção.

Apesar de proliferarem questionários, estudos muito pormenorizados, teses de doutoramento e dissertações destinados à avaliação do impacto das doenças raras nas famílias, por exemplo por Dellve et al¹, na verdade pouco se sabe sobre a melhor forma de avaliar o sofrimento e os outros sentimentos inesperados quando lhes é comunicado um diagnóstico quase sempre acompanhado pela inexistência de soluções. E é aqui que deveriam centrar-se todos os esforços. Investigar, num setor tão diferenciado de todos os outros, como é o caso deste, deveria abordar todos os temas já sobejamente conhecidos e apontar caminhos alternativos, seja no campo científico, seja no setor social.

Uma das dificuldades mais comuns, já muito discutida entre as famílias portuguesas,



ainda que de forma informal, é a comunicação. Efetivamente, comunicar um diagnóstico a quem constrói sonhos quando constitui família ou para a sua vida, não será certamente tarefa fácil. Especialmente porque, nesse momento, a vida pode ter dado um grande passo atrás sendo certo que, daí em diante, tudo será diferente e completamente inesperado. É opinião generalizada que ao médico, especialista ou não, não deve ser exigida uma forma especial de comunicar a novidade, mesmo sabendo que ela pode ser aceite de forma diferente de caso para caso, quer seja pela parte positiva, quer seja pela parte negativa. Contudo, deverá ser dada uma atenção especial à idade do casal, quando a informação é dada aos pais. A experiência de vida pode ser determinante na forma como a notícia é recebida e no impacto que tem

a informação sobre a doença, o seu prognóstico e a sua evolução prevista à luz do conhecimento atual.

A abordagem da comunicação do diagnóstico terá, obrigatoriamente, de ser avaliada por especialistas para estudar as formas melhores e menos sofríveis de tornar o processo mais suportável. O ideal seria uma equipa multidisciplinar mas, na ausência dela, poderá fazer sentido no mínimo o envolvimento de um geneticista e de um psicólogo acompanhando o médico responsável pelo caso. Algumas abordagens recentes referem que a Medicina Geral e Familiar tem um papel primordial no acompanhamento de muitos processos mais complexos ocorridos no seio das famílias. Por razões de proximidade, e atendendo a que, normalmente, as consultas mais especializadas em doenças menos comuns, ocorrem nos hospitais centrais, o envolvimento destes profissionais na comunicação poderá ser uma solução a considerar no imediato.

No final do século XX, depois de desvendadas muitas áreas da ciência que trouxeram, sem dúvida, um novo conhecimento à humanidade, foi possível entender melhor o comportamento humano, a sua origem, as suas exigências mas, sobretudo, as suas fragilidades no que respeita à saúde. A Genética ganhou o estatuto essencial nestas descobertas, dando muitas respostas para o que não era considerado uma dúvida, mas uma suspeita. Ainda assim, raramente encontramos informação adequada ou suficiente quando somos confrontados com coisas novas. No caso das doenças raras esta dificuldade acentua-se.

As questões mais frequentes, colocadas ainda a quente, são sempre referentes à gravidade da situação, à sua evolução, aos possíveis tratamentos e à veracidade dos múltiplos relatórios que estão em análise, quando conclusivos. Quando o diagnóstico final não é encontrado mas apenas há suspeitas, a situação agrava-se. Em qualquer dos casos, nem sempre os pais acreditam numa primeira versão. Face às muitas dúvidas que surgem quando a comunicação não é completa (por não existir informação suficiente, por ela não ter sido comunicada, ou por incapacidade de a solicitar nesse momento) ou, simplesmente, não satisfaz a curiosidade sobre todas as áreas importantes, muitos

casais ficam tentados a procurar ajuda no plano espiritual ou, até, no plano sobrenatural. Essa atitude, se não acompanhada por uma ação concreta, impede o planeamento e as ações necessárias no imediato para conduzir à qualidade de vida possível dentro do cenário concreto. Nesse momento chave, estes passos têm uma relevância primordial.

Independentemente do tipo de patologia e da sua progressão, será necessário encontrar a melhor forma de evitar complexos de culpa dos pais por serem portadores das alterações genéticas que conduziram à doença diagnosticada no filho. Estes são, ainda nos dias de hoje, responsáveis por vezes pela separação de casais que, por falta de informação ou de motivação para enfrentar, de forma resiliente, quaisquer situações inesperadas e mais complicadas do que era esperado à partida, entendem que a melhor forma de encarar o problema é fugir dele. Fruto desta fuga, muitos são os casos de mães que se encontram sozinhas repentinamente, com filhos de tenra idade com diagnósticos de doenças terríveis, raras ou muito raras, para quem não há respostas concretas do Estado nem outros tipos de acompanhamento.

Nestes casos, a única opção parece ser garantir uma resposta de forma gradual e personalizada, adaptada a cada caso e avaliada de forma sistemática por organizações ligadas à proteção social, quer públicas quer privadas. Um bom princípio para se poder estabelecer o acompanhamento aqui preconizado, seria passarem a ser estudadas e implementadas novas políticas sociais, novas metodologias e novos procedimentos, ainda que em formato experimental, para uma maior capacitação das várias partes envolvidas, com vista a melhorar gradualmente os níveis de qualidade de vida sempre exigíveis em casos menos frequentes, ou mais raros.

5.2 A CONVIVÊNCIA COM O DIAGNÓSTICO

As famílias afetadas por um diagnóstico de doença rara passam a estar expostas a uma vulnerabilidade que não é facilmente explicável. Especialmente quando está em causa uma alteração profunda a nível cognitivo ou motor, esta vulnerabilidade é mais visível no aspeto psicossocial. O isolamento gradual a que doentes e famílias se vão entregando, fruto do estigma associado àquelas limitações, é um bom exemplo. Nesses casos, a deficiência passou a fazer parte integrante do quotidiano.

Tratando-se de um diagnóstico de um jovem no início da idade adulta, ou de um adulto, toda a família é inevitavelmente afetada. Por outro lado, nas situações em que esteja em causa um dos membros do casal, e uma doença que o incapacite de forma galopante, o outro elemento corre o risco de ver transferida para si toda a responsabilidade de cuidar dos filhos, que podem ser ainda pequenos, ao que se somará, também, um adulto. Isto pode implicar uma incapacidade de trabalhar e, portanto, a impossibilidade de sustentar a família. No caso de jovens adultos pode, até, implicar repensar toda a vida. Mesmo não se tratando de uma doença progressiva e rapidamente incapacitante, e no caso de uma jovem, os conselhos erróneos de médicos que, inadvertidamente, apelem à não ocorrência de gravidez, podem condicioná-la psicologicamente para toda a vida, mesmo que mais tarde lhe seja explicado que o risco, para ela, é diminuto ou inexistente. Se estivermos perante uma doença altamente incapacitante do ponto de vista motor, mas cujo impacto ao nível cognitivo seja reduzido, a percepção de “Uma cabeça perfeitamente funcional num corpo que vai deixando de responder” será, pela evolução do caso, um dos fatores mais complicados de gerir.

Se estiver em causa um primeiro filho afetado por uma doença rara, seja genética ou não, todo o contexto familiar se altera. A inexistência de fator de comparação pode também atrasar a deteção da diferença face ao expectável e, portanto, retardar a busca de um diagnóstico. Muito mais cautelosos, os pais mais jovens revelam uma maior determinação na procura de respostas e de aconselhamento médico, estando mais recetivos à investigação dos fatores genéticos quando identificados, especialmente

quando confrontados com a informação de que mais de 80% das doenças raras são de origem genética. A conclusão do diagnóstico o mais precocemente possível assume, também aqui, uma importância decisiva pelo facto de estas doenças serem crónicas, incapacitantes e potencialmente fatais. Perante estes dados, todas as famílias pretenderão que o planeamento de outros filhos e o cálculo dos riscos associados a novas gestações sejam discutidos abertamente no seio da equipa médica envolvida. Aqui, o médico de família poderá conduzir um planeamento familiar de forma mais eficaz do que os outros profissionais, com maior proximidade e melhor conhecimento da causa e, por isso, mais bem-sucedido.

Nos casos em que já existem filhos mais velhos, a experiência pode ajudar a identificar os primeiros sinais de diferença de comportamento, sejam eles ao nível físico ou intelectual. A busca pelo diagnóstico começa, nestes casos, um pouco mais cedo. No entanto, perante a existência de um elemento na família a quem foi diagnosticada uma doença crónica, especialmente se a mesma for entendida como uma deficiência, a relação da fratria sofre algumas alterações. Pelo lado positivo, encontram-se irmãos que desenvolvem uma maior capacidade de tolerar e de aceitar a diferença. Em muitos destes casos, verifica-se uma melhoria muito significativa na motivação e o sério envolvimento nas responsabilidades familiares, ajudando os pais a enfrentar muitos dos desafios que são colocados no dia-a-dia. Pelo lado negativo, assiste-se, de forma ocasional, a algumas alterações emocionais provocadas pela partilha de cuidados e atenção adicional que é dada ao irmão ou irmã com deficiência.

Mas não há dúvida que, já existindo filhos não afetados, se impõe uma preparação do casal para não condicionar totalmente a harmonia familiar inicialmente prevista nem as oportunidades dadas a esses filhos. O sucesso do filho atingido, escolar ou outro, será sempre uma mais-valia para os irmãos e para os pais e beneficia do envolvimento da comunidade educativa logo numa fase inicial do desenvolvimento da doença.

Até que a doença o impeça definitivamente, deve recorrer-se a todas as ajudas possíveis e disponíveis, mantendo a resiliência em níveis muito acima da média. O peso

pedagógico faz a diferença na condução e no acompanhamento do crescimento, da educação e na construção de uma carreira académica e profissional, não necessariamente diferentes do normal. A estabilidade emocional permitirá que tudo se desenvolva de forma natural.

Por outro lado, muitas são as doenças raras em que há uma afetação do desempenho cognitivo que impede uma evolução normal no âmbito social, escolar e profissional, acrescentando por vezes, inclusivamente, um conjunto de alterações comportamentais que trazem novos problemas à família e um nível de stress que é altamente perigoso e promotor do desgaste do quotidiano. Embora estejam identificados, em estudos comparativos internacionais, por exemplo por Floyd & Gallagher em 1997, números referentes a algumas doenças, sobretudo àquelas que têm uma influência maior na atividade intelectual, não é possível determinar estatisticamente a relação direta entre o comportamento esperado e a doença. A atitude da família é crucial para que sejam corretamente identificados os problemas e encontradas as respostas certas em cada momento, sendo certo que o stress parental e as dificuldades financeiras serão sempre dois fatores significativos. Em todo o caso, essas últimas são sem dúvida minoradas com uma ação planeada precocemente ou uma melhor condição socioeconómica à partida.

Conviver com o diagnóstico de uma doença rara, independentemente de qualquer das situações anteriormente referidas, representa sempre um desafio e um teste à capacidade humana em resistir a dificuldades. Depois de uma luta pela verdade do diagnóstico, vem a chamada luta com a realidade. Dar a notícia à família (ou amigos) mais próxima impõe, desde logo, enfrentar uma lista enorme de perguntas e de pedidos de explicação às quais, na verdade, a família nuclear não se sente suficientemente capacitada para responder. “Tens a certeza?”, “E agora? O que vais fazer?”; “Como é que isso foi acontecer?”; “Como é vais fazer para trabalhar?”; “E na Escola, vai ser igual aos outros?”; “De certeza que não há tratamentos? Olha que a medicina evoluiu muito, nos últimos tempos! Já foste saber a outro lado?”; “E o

Estado, não ajuda nada? Olha que de certeza que sim...”; “Então, e não há um subsídio?”; “Se calhar, no estrangeiro, sabem mais dessas doenças. Se eu fosse a ti, ia à procura de respostas lá fora! Dizem que há soluções inovadoras em (país porventura longínquo...)”. Estas são apenas algumas das perguntas e afirmações frequentes. Por simpatia ou afinidade familiar, acreditando estar a ajudar, são enormes as pressões para que a família nuclear tome decisões e altere hábitos, para que pesquise informações mesmo não sabendo como ou onde procurar, que fale com especialistas sem saber se eles existem nem onde se encontram. Na verdade, e por regra, numa fase inicial a família apenas se baseia em modelos teóricos, desconhecendo quase tudo o que rodeia a evolução do problema.

Para que a relação com a doença, ou com qualquer outra adversidade, possa ser menos impactante para os atores nela implicados diretamente, é necessário manter um núcleo envolvente que seja suficientemente forte para ouvir, compreender, aconselhar quando possível e, essencialmente, estar presente. Numa fase inicial, os amigos e os familiares mais próximos são decisivos, permitindo visitas inesperada e fora de horas, algumas lágrimas que não se querem mostrar em frente de todos por se pretender demonstrar



uma robustez psicológica e uma capacidade de resiliência, algo a que os pais ou filhos não se podem permitir junto do elemento da família diagnosticado para não parecer queixar-se ou mesmo não transmitir a gravidade antevista da situação. Por vezes, ouvir é um auxílio precioso. A disponibilidade para dar este apoio é uma demonstração de afeto que todos querem manifestar, mesmo sem conhecerem exatamente a gravidade da situação, nem a sua evolução natural.

À medida que a diferença se acentua, quando tal acontece, e se entra no “mundo da deficiência”, a realidade torna-se bem diferente. Os conselheiros de ocasião, muito recetivos no momento em que se contou a história, darão lugar a uma relação condicionada quer pelos meios físicos das acessibilidades, quando se trate de uma limitação na mobilidade, quer pela frágil relação com as componentes comportamentais de alguns doentes, quando se trate de uma limitação intelectual ou cognitiva.

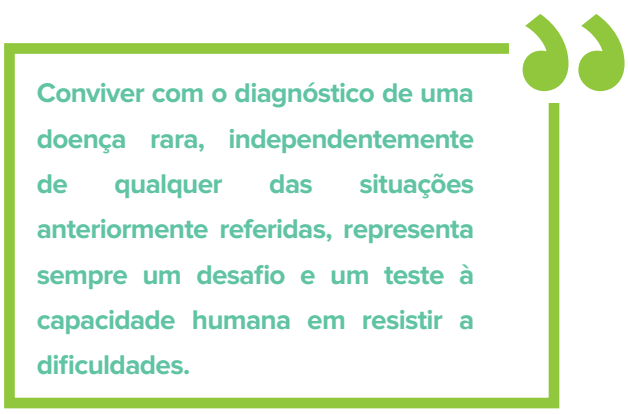
De facto, as doenças que têm um envolvimento cognitivo ou motor, especialmente quando tal acontece de forma mais acelerada, obrigam a uma adaptação sistemática na convivência a todos os níveis. Da idade escolar à situação profissional, muitos degraus têm que ser vencidos para se verificar uma plena inclusão. Este ato de incluir, para utilizar o seu verdadeiro significado, nem sempre é possível face a todas as barreiras que são impostas. Sempre muito dependente do que está à sua disposição, a família nuclear enfrenta um enorme labirinto de questões sociais que remetem para uma legislação pouco inclusiva e pouco protetora dos direitos das pessoas com limitações. Associada a esta realidade, há ainda que enfrentar a enorme falta de informação, de conhecimento prático e de sensibilidade para estas causas, mesmo por parte dos interlocutores dos serviços disponibilizados pelo Estado. Da saúde à educação, passando pelos serviços sociais, todas as etapas e todos os atos necessários a um bom acompanhamento da doença, especialmente quando exijam uma atenção especial ou personalizada, estão comprometidos pela burocracia e amiúde também pelo desconhecimento.

Ao nível escolar, a relação com os professores nem sempre é motivadora nem incentivadora mesmo que estejam em causa apenas algumas dificuldades físicas, o que

chega a ser motivo principal de absentismo. A roda de amigos vai diminuindo de forma cruel à medida que o tempo decorre e frequentemente é necessária a intervenção de um psicólogo. É, pois, urgente pensar na organização de ações de sensibilização nas escolas em geral sobretudo naquelas que são frequentadas por alunos com limitações. Todos os agentes educativos, incluindo o corpo docente, o corpo não docente e a Direção da escola, devem ser envolvidos.

Nos dias de hoje, as intervenções com a família e em seu redor continuam a ser deixadas para segundo plano. À medida que o tempo passa, os pais vão encontrando dificuldades e somando desilusões. Sensibilizar para a normalidade, parecendo simples, não é comum e pode fazer a diferença no sucesso académico e profissional, conduzindo a um crescimento sustentável da empregabilidade.

Das formas mais severas quanto à gravidade e afetação intelectual e/ou cognitiva, às mais moderadas e menos comprometedoras para a autonomia ou, até, invisíveis para a sociedade em geral, as famílias afetadas por uma doença rara terão sempre a responsabilidade de se adaptarem às várias etapas e, para elas, construir respostas à sua medida.



Conviver com o diagnóstico de uma doença rara, independentemente de qualquer das situações anteriormente referidas, representa sempre um desafio e um teste à capacidade humana em resistir a dificuldades.

5.3 AS ASSOCIAÇÕES DE DOENTES E A REPRESENTAÇÃO DO DOENTE RARO

Felizmente, muitos dos que se viram confrontados com um diagnóstico procuraram outros nessa mesma condição, uniram-se, informaram-se e dedicam, muitas vezes voluntariamente, parte do seu tempo a ajudar outros que, todos os dias, iniciam o seu caminho de descoberta pós-diagnóstico. E assim nasceram e continuam a nascer as associações que se dedicam diretamente aos doentes e às famílias, agindo no âmbito de uma doença ou grupo de doenças. As associações dedicam-se tipicamente em primeira instância a ouvir os doentes, representá-los, colocá-los em contacto uns com os outros, esclarecer as suas dúvidas, dar o alento para encarar da forma o mais positiva possível esta qualidade de ser único, por vezes disponibilizando serviços como apoio psicológico, fisioterapia ou consultas específicas para as doenças que representam.

Assim, presentemente, na grande maioria dos casos, as famílias encontram algum suporte em grupos já constituídos como associações, permitindo-lhes partilhar sentimentos, dúvidas ou, simplesmente, desabafar os seus anseios. Para além da ajuda, a capacidade de associação e de troca de experiências ou de ideias para um futuro construído pelas pessoas envolvidas, assume para elas, nos nossos dias, uma importância mais do que decisiva no ato de cuidar que abordaremos mais adiante.

Apesar de a tradição no nosso país não ser grande, nas últimas três décadas o movimento associativo ganhou uma particular importância e expressão. Uma profissionalização cada vez maior e uma visão de conjunto e de qualidade têm permitido a definição de políticas de inclusão cada vez mais orientadas para os vários domínios considerados necessários. Por outro lado, a colaboração e a relação com a investigação em doenças raras, não tendo levado à existência de cura, trouxeram uma motivação adicional para o desenvolvimento de campanhas de angariação de fundos destinados à criação de novas tecnologias e de novos instrumentos científicos. Vários são os países em que, através de emissões televisivas “non-stop”, são angariadas somas consideráveis

destinadas à investigação e, no fundo, a alimentar a esperança da cura. Este trabalho, continua a ser necessário e decisivo para financiar novas descobertas ou para completar as que já estão em fase de ensaio clínico.

Se é verdade que a introdução no mercado dos medicamentos órfãos e de todo o processo que lhe está subjacente, têm sido muito debatidos internacionalmente por todos os seus intervenientes, concretamente Governos, Entidades Reguladoras de cada país, Entidades Reguladoras Internacionais, Laboratórios que desenvolvem os medicamento e representantes dos doentes, não é menos verdade que os doentes estiveram afastados desde sempre desta discussão e começam, finalmente, a fazer valer o seu protagonismo. Para isto contribui o facto de estarem mais organizados, mais concentrados e mais focados na sua tarefa.

Na prática, o doente deve estar no centro da decisão, conforme já concluído na Conferência Nacional EUROPLAN realizada em fevereiro de 2015. Com essa constatação, torna-se cada vez mais importante incentivar os doentes e as famílias à união de esforços para que as decisões sobre os doentes sejam tomadas com os doentes e/ou os seus legítimos representantes.

Não obstante, é natural que uma associação que represente 20 doentes, ou mesmo uma que represente 500, não seja ouvida ou não justifique a criação de políticas nem a adoção de medidas, pelo que, para ter dimensão suficiente, as próprias associações precisam de trabalhar juntas. Torna-se necessária uma estrutura agregadora, chapéu se quisermos traduzir diretamente do inglês, para defender as necessidades de quem vive com uma doença rara independentemente de qual seja, sensibilizar a opinião pública e representar as suas associações de forma transversal junto das entidades decisoras, tanto dentro como fora de portas. Tal é possível porque na prática, apesar da especificidade de cada doença ou do grupo a que pertença, muitas das dificuldades são comuns. As questões mais específicas relativas a cada doença e o acompanhamento direto dos doentes continuarão, naturalmente, a estar nas mãos de cada instituição associativa.

Em Portugal, os últimos 10 anos foram atípicos em matéria de representatividade das associações de doenças raras, já que coexistiram duas estruturas agregadoras fundadas praticamente em simultâneo. Ainda assim, nem todas as associações existentes estiveram devidamente representadas uma vez que, cada uma das estruturas representava aproximadamente um terço das existentes, encontrando-se o último terço sem representação. Neste âmbito, o ano de 2018 foi um ano de viragem. Por decisão unânime, 20 associações pertencentes aos três grupos enumerados optaram pela criação de uma organização nova e extinção das existentes. Criada que se encontra a Comissão Instaladora para a futura Organização Agregadora de Associações de Doenças Raras, o ano de 2019 é de esperança para ver, finalmente, os doentes raros representados a uma só voz.

Em termos organizativos há, portanto, em vários países, alianças nacionais que congregam as associações de doenças raras a nível interno. Existem ainda, ao nível europeu, federações representativas de associações de doenças raras específicas.

Já a EURORDIS (*European Organization for Rare Diseases, Rare Diseases Europe*) é uma aliança não-governamental de associações de doentes que representa mais de 790 instituições (entre associações, alianças e federações) de 69 países, o que corresponde a quatro mil doenças raras e a cerca de 30 milhões de doentes com DR na Europa. Esta entidade tem sido o principal motor para a consciencialização das discrepâncias entre os vários países da União Europeia, tendo promovido a definição e a implementação de planos nacionais/estratégias para as doenças raras, exercido grande pressão junto dos decisores e capacitado os doentes designadamente através de encontros, *workshops* e escolas de verão.

Em suma, o trabalho feito nos últimos anos pelas associações que representam os doentes e pelas estruturas que as agregam vem no sentido de aumentar a consciencialização pública sobre doenças raras, conseguir uma maior exposição sobre as necessidades específicas de quem vive com elas e diligenciar no sentido de terem um papel decisivo no domínio das políticas de saúde de cada país.

Mas um doente raro não deixa de estar abrangido pelas leis que se aplicam à população em geral, estando, isso sim, muitas vezes numa situação de maior vulnerabilidade por depender em maior medida do Sistema Nacional de Saúde. Nesse sentido, o momento presente impõe que as associações de doenças raras participem na implementação de uma nova Lei de Bases da Saúde lado a lado com outras que representam doenças comuns, por forma a conseguir que a proposta elaborada pela Comissão de Revisão da Lei de Bases da Saúde nomeada em janeiro de 2018 seja a aprovada no Parlamento. Efetivamente, aquela proposta assenta no pressuposto de que a legislação sobre saúde deve ser construída com todos os seus intervenientes diretos. Prova disso foi, durante o trabalho da Comissão, a voz dada aos vários setores da sociedade, incluindo os representantes dos doentes agrupados em várias plataformas participativas, que permitiu a recolha de muitos contributos considerados essenciais para uma legislação mais equitativa, mais justa, mais abrangente e mais participada.

Também nesta matéria, as organizações representativas dos cidadãos devem continuar a construir respostas baseadas nas reais necessidades das pessoas, afetadas ou não por qualquer tipo de doença, contribuindo com sugestões e participando ativamente na elaboração de uma legislação sobre saúde orientada pelas pessoas e tendo-as como principais destinatárias.

5.4 AS DIFICULDADES DOS DOENTES

Já aqui se falou sobre a dificuldade de obtenção de um diagnóstico de doença rara, de não estar bem definida na prática a forma como o mesmo deve ser comunicado e por quem, e do facto de este ser o primeiro de muitos problemas com os quais estes doentes se deparam. Em regra, a pouca informação existente sobre estas doenças, também já referida, é outra dificuldade que acaba por ser transversal e provocar muitos dos problemas enumerados.

Outro desafio, que parte do facto de, muitas vezes, estas pessoas não serem seguidas



Da saúde à educação, passando pelos serviços sociais, todas as etapas e todos os atos necessários a um bom acompanhamento da doença, especialmente quando exijam uma atenção especial ou personalizada, estão comprometidos pela burocracia e amiúde também pelo desconhecimento.

em hospitais centrais ou os profissionais de saúde estarem demasiado ocupados, está relacionada com o difícil acesso ao cartão de doente raro. Os doentes relatam que muitos dos serviços que têm a possibilidade de o pedir alegam dificuldades de acesso ao sistema ou outros constrangimentos de ordem técnica. Parece haver, para além de muito desconhecimento, um completo desinteresse em torno da emissão deste cartão, esquecendo a sua relevância especialmente nos casos em que o acesso às urgências e os seus procedimentos têm que ser diferentes dos da população em geral. Em algumas doenças, a adoção das medidas típicas, como por exemplo a administração de oxigénio ou de determinados fármacos, poderá por em risco a vida de quem recorre à urgência.

E, quando o cartão é emitido, o seu portador sente amiúde que o mesmo é pouco valorizado. A sua leitura, mesmo quando possível, não é, ainda, considerada uma prioridade para o profissional de saúde que está na primeira linha, nem os dados que contém fazem parte dos protocolos ou são bem entendidos. Essas talvez aparentemente pequenas falhas podem causar sérias complicações de saúde, muitas vezes impossíveis de remediar. Embora com alguns melhoramentos nos últimos anos, conseguidos pelas sucessivas reclamações apresentadas pelos doentes, famílias e associações às várias instâncias nos muitos serviços espalhados pelo país, há muito caminho a percorrer para mudar a sensação de que o Cartão de Pessoa com Doença Rara de pouco, ou de quase nada, serve.

Outra questão importante prende-se com a inexistência de tabelas de avaliação

de incapacidades que contemplem as doenças raras e que garantam equidade na atribuição dos seus graus, traduzidos em percentagens. Dado o seu elevado número, será difícil qualquer profissional de saúde conseguir um amplo conhecimento sobre todas estas doenças, agravado pela evolução de cada uma delas, e a correspondente afetação das capacidades individuais de quem as tem, poder variar de pessoa para pessoa. É, por isso, urgente a existência de uma tabela que indique, quando necessário, o grau de incapacidade pelo binómio doença e seu estadio, a por forma a garantir que a atribuição do mesmo é equitativa. Ou seja, a mesma doença e o mesmo estadio, correspondendo a um determinado tipo de limitações, devem conferir sempre o mesmo grau de incapacidade.

Também no acesso, no seio do Sistema Nacional de Saúde (SNS), às ajudas técnicas e aos cuidados integrados e a todas as consultas de que estes doentes precisam, se manifestam dificuldades, como detalharemos a seguir.

As doenças raras, usualmente multissistémicas, necessitam de consultas de diversas especialidades que abranjam todos os sistemas envolvidos, de preferência numa abordagem multidisciplinar em que o doente não tenha que se dirigir a múltiplos centros nem explicar o seu problema inúmeras vezes. Os profissionais envolvidos deverão debater o caso, fazendo relatórios agregados sobre o ponto da situação no momento e planear o seguimento necessário tanto por parte da equipa multidisciplinar, que pode estar num centro de referência por exemplo, quanto em regime de proximidade.

Atualmente, os centros existentes são muito limitados, havendo muitos grupos de doenças não abrangidos. Aliás, também são numerosas as doenças não previstas mesmo quando há centros para o grande grupo em que se inserem. Mais uma vez, os próximos anos serão decisivos para a valorização destes espaços como Centros de Excelência e de conhecimento sobre as pessoas com doenças raras que, tal como acontece com a diabetes, necessitam de uma avaliação e, porventura, um seguimento a nível genético e psicossocial, sobretudo quando

existe uma componente hereditária ou quando está em causa o envolvimento motor ou cognitivo. Acresce que, atualmente, porque muitos dos custos associados a estas questões não são suportados pelo SNS, são os próprios doentes que se veem obrigados a suportá-los.

De um modo geral, o acompanhamento psicológico dos doentes raros e/ou dos seus cuidadores, sendo uma necessidade essencial e recorrente, encontra nos Centros de Saúde e nos hospitais uma enorme escassez de profissionais ligados ao SNS e um tempo de espera incomportável, traduzindo-se numa oferta globalmente insuficiente.

No que respeita às consultas de genética e à necessidade de aconselhamento dos doentes, dos casais e dos familiares em risco, a constatação é ainda mais transversal, apesar de contemplada na Lei 12/2005². Os médicos de família dizem reconhecer as lacunas formativas existentes para identificar riscos genéticos nos seus doentes e as limitações associadas ao próprio sistema de referenciação. Estas limitações estão relacionadas com o número reduzido de “p1” que os médicos podem emitir para encaminharem os seus doentes/familiares em risco, e a insuficiente articulação entre os profissionais de Medicina Geral Familiar e de Genética. Sendo certo que o Grupo de Estudos de Genética, criado na Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar visa promover ações que permitam uma maior capacitação e uma maior proximidade entre estes especialistas, o mesmo não resolve as limitações presentes, já sobejamente conhecidas.

Há, também, casos em que, após o diagnóstico e identificada a hereditariedade, os serviços de outras especialidades não referenciam os doentes e a respetiva família para aconselhamento genético. Quando este encaminhamento é assegurado, na maioria dos casos, a perceção dos doentes é a de que o tempo de espera é muito elevado. A conclusão da norma que define os critérios de referenciação para a realização de testes genéticos, incluindo os critérios de diagnóstico das várias doenças, poderá ser um caminho para reverter esta tendência e um grande passo para a prevenção.

Muito há, ainda, para dizer sobre a necessidade de consultas regulares em áreas tão importantes como a terapia da fala, hidroterapia, medicina física e reabilitação, e nutrição, só para nomear algumas. Este tipo de tratamentos é, nessas situações, a única forma de não regredir, de manter as capacidades durante o maior período de tempo possível ou, no limite, de atrasar a degradação. Longos períodos sem tratamento são, em regra, sinónimo de retrocessos normalmente impossíveis de reverter, impondo a degradação antecipada da qualidade de vida, fator absolutamente crítico. A necessidade destes procedimentos é, na grande maioria dos casos, continuada, prolongando-se e por um largo período de tempo, ou mesmo ao longo de toda a vida. O problema que os doentes (e os pais) sentem, por exemplo, relativamente a todas estas carências no SNS, e que os leva a recorrer a serviços privados apesar de, muitas vezes, terem uma parca capacidade financeira, é o já referido número limitado de “p1” que os médicos de família podem emitir e o facto de não estar prevista a prescrição de tratamentos continuados aos doentes com necessidades crónicas. Enquanto o tempo de espera nos hospitais não permitir uma reabilitação física continuada ao longo da vida, ao invés de sessões de algumas semanas com intervalos de meses, é importante que o utente possa fazer a sua reabilitação em centros convencionados. Em qualquer dos casos, os tratamentos prescritos não podem estar aquém das necessidades, como é vulgarmente relatado pelos doentes e famílias. A flexibilização de horários, por exemplo com a abertura de novos turnos, permitiria uma redução nos custos das convenções protocoladas e um maior aproveitamento das condições técnicas instaladas.

Um Sistema Nacional de Saúde supostamente equitativo, isto é, pensado para todos, independentemente da condição física, social ou económica de cada um, como aquele que existe em Portugal, deveria estar preparado para, pelo menos, minimizar as dificuldades com que se deparam as famílias e as pessoas atingidas por doenças raras. Pela sua classificação e pela conseqüente falta de informação detalhada sobre inúmeras questões que se colocam ao longo da vida, estas doenças obrigam a uma flexibilidade nas soluções e nos caminhos. Os serviços de urgência dos hospitais, os

Centros de Saúde e as Unidades de Saúde Familiares carecem de uma metodologia adaptada às situações menos frequentes, extensível à atitude de todos os profissionais que ali prestam serviço.

Com alguma frequência, os doentes raros veem-se, ainda confrontados com bloqueios ao seu acompanhamento permanente, sempre recomendável em caso de urgência ou de internamento hospitalar. Na grande maioria das vezes, tal resulta da falta de conhecimento ou da incapacidade de ouvir quem se apresenta no momento da triagem, sendo as observações que se ouvem quando o acompanhante, normalmente o pai ou a mãe, preocupados com esse desconhecimento, procuram explicar a doença rara do seu filho e a nomeiam, muito pouco tranquilizadoras. A situação pode agravar-se quando o doente não apresenta características de uma deficiência física ou mental.

A autonomia nem sempre é possível. Mas pode, sem dúvida, ser melhorada através da atribuição de produtos de apoio constantes da extensa lista homologada para comparticipação a 100%. Estando prevista na Lei essa atribuição, nem sempre é fácil concretizá-la. Para além de os processos de avaliação e de prescrição serem demorados, os diversos Centros Prescritores espalhados pelo país não têm o conhecimento exigível sobre as doenças nem uma informação global satisfatória sobre os produtos e as vantagens da sua utilização, o que, muitas vezes, torna os procedimentos de prescrição totalmente incompatíveis com as necessidades. Dividindo-se por várias áreas, em concreto a Saúde, a Educação, o Emprego e a Segurança Social, as entidades financiadoras dispõem quase sempre de um orçamento insuficiente para poder cobrir todas as necessidades que são apresentadas como essenciais à qualidade de vida destes doentes. Será, por isso, vantajosa a reorganização dos Centros Prescritores por exemplo em áreas especializadas por grupos de patologias, assim como uma concentração orçamental que permita um maior rigor na despesa e uma maior flexibilidade na atribuição destas ajudas, fundamentais para os doentes e, conseqüentemente, para as famílias.

No que respeita aos fármacos, nas poucas doenças raras para as quais haja medicamentos órfãos, é importante que estes sejam administrados nos estágios o mais preliminar possível das doenças, por forma a garantir que não há uma degradação da condição do doente. A inclusão da pesquisa de novas patologias no Programa Nacional de Diagnóstico Precoce, vulgo “teste do pezinho”, a autorização mais rápida de introdução no mercado de novos fármacos, são exemplos de fatores que podem trazer melhorias substanciais aos procedimentos e propiciar o rápido início do tratamento.

Ainda no plano dos medicamentos, uma outra questão prende-se com o facto de, nestas doenças, haver produtos farmacêuticos indispensáveis que podem ser vistos como “capricho”, dada a aplicação que têm na população geral mas que, para estes doentes, são essenciais. A comparticipação dos medicamentos nestes casos deve ser distinta. Por exemplo, no caso de os doentes precisarem de suplementos alimentares para combater a disfagia e a subnutrição, ou de produtos cosméticos, que podem significar a diferença entre conseguir ter uma vida ativa ou não, a comparticipação tem que estar prevista, pois a situação atual torna-os muitas vezes inacessíveis para doentes e famílias.

Se, na área da saúde, os doentes e as famílias se sentem desprotegidos, em muitas outras, como o acesso, a educação, a habitação, o emprego, a justiça, a fiscalidade, os direitos sociais, só para falar de algumas, exige-se um plano de intervenção que permita assegurar um futuro com qualidade de vida, sempre que se verifique algo a que poderá chamar-se calamidade familiar. A título de exemplo, não é compreensível que as grandes seguradoras não prevejam, nos seus planos de negócio, a possibilidade de vender apólices de seguros capazes de assegurar as mesmas coberturas de doenças, em igualdade de circunstâncias, para todos. Para a grande maioria de pessoas portadoras de doença rara, de origem genética (neurológica, do foro psiquiátrico, ou outra), não é possível celebrar contratos que permitam garantir o acesso a planos de saúde, porque as restrições assim o impedem. Para

além das suas necessidades específicas, os doentes raros podem sofrer também de outras doenças consideradas comuns. Do mesmo modo, quem pretenda segurar uma cadeira de rodas elétrica quanto a responsabilidade civil ou danos próprios, não encontra apólices onde estejam previstas essas coberturas. Ora, tendo em conta que, em alguns casos, estas cadeiras têm um valor de mercado superior ao de um automóvel ligeiro e o seu índice de risco e de exposição ao acidente são comparativamente mais baixos, esta inexistência não parece fazer grande sentido. Portanto, mais uma vez a autonomia é posta em causa, porventura por não ser considerada um bom negócio, descurando-se o facto de aquela assumir uma enorme importância nos momentos decisivos da transição das várias fases da doença.

Tendo em conta o já exposto sobre o pouco conhecimento em geral sobre estas doenças, não choca o facto de as entidades patronais terem, também elas, poucas referências e pouca sensibilidade acerca do tema. Mas é urgente estabelecer formas de flexibilizar o desenvolvimento da reconversão profissional face ao diagnóstico e de rever questões laborais relacionadas com turnos, horários de trabalho noturno, banco de horas, horas extraordinárias, entre outras, sempre que se avalia uma pessoa com doença rara (e crónica). Especialmente, no caso das doenças mais graves ou mais rapidamente incapacitantes, com uma hipersensibilidade à dor, ou naquelas em que o trabalhador precisa de ir a muitas consultas, terapias ou tratamentos. Falta, também frequentemente, a noção de inserção ou de reinserção laboral.

É, ainda, essencial determinar que as doenças raras são efetivamente crónicas. A legislação deve assumir este facto, independentemente de lhes atribuir ou não a isenção de taxas moderadoras, o que deve ser considerado como uma questão à parte e que, porventura, deveria estar indexado ao estadió da doença e não à doença em si. É necessário, acima de tudo, equacionar a revisão das taxas moderadoras nas consultas e nos exames específicos frequentes a que as doenças obriguem e não na totalidade das situações em que a pessoa se dirija ao SNS. Em muitas situações, o encargo das taxas moderadoras associadas às consultas e exames indispensáveis,

não é sequer suportável para os doentes.

É importante garantir que todos os doentes raros com capacidade para estudar ou para trabalhar o podem fazer mesmo que precisem de tratamentos frequentes, o que tornará a sociedade mais justa, mais inclusiva e aumentará o número daqueles que contribuem para a economia nacional. Como tal, é necessário garantir que se disponibilizem todos os tratamentos necessários a horas adequadas ou os serviços se desloquem para os locais de trabalho, ou para as escolas, por exemplo.

Estabelecer incentivos para fomentar a autonomia, é outro dos assuntos primordiais. Para além das opções já referidas, é importante que se dinamizem os projetos de “Vida Independente” que forem possíveis e exequíveis. Em contrapartida, quando não houver condições para a independência, será necessário criar respostas que permitam aos cuidadores (formais, informais ou familiares) a manutenção das pessoas atingidas por uma doença rara gravemente incapacitante, algumas delas com necessidade de cuidados 24 horas por dia, no seu seio familiar. Esta realidade pode ser atingida através de assistentes pessoais, com a respetiva instalação de ajudas técnicas no domicílio, como plataformas elevatórias, gruas, e as adaptações necessárias na habitação. Em último recurso, as respostas sociais em ambiente institucional devem constituir uma alternativa desde que adequadas à especificidade de cada caso. Neste nível de soluções há, ainda, um longo caminho a percorrer em matéria de formação de quadros e de sensibilização das autoridades competentes para que se criem respostas inexistentes nos nossos dias, como por exemplo o Centro de Noite.

Tal como a taxa de incapacidade, já referida, muitas destas questões teriam soluções mais fáceis e mais equitativas se houvesse uma tabela que definisse claramente o tipo de incapacidade e as necessidades em função do binómio doença/estadió da mesma, enumerando os direitos da pessoa em cada um desses binómios. A aplicação do Estatuto de Doente Crónico dependeria, nessa situação, exclusivamente da relação doente/doença e não do diagnóstico.

Não podemos deixar de referir, por fim, a transição da idade infantil para a idade adulta

que, sendo já um grande desafio nos casos comuns é, no caso das doenças raras e em especial das que têm um envolvimento motor ou cognitivo, um verdadeiro teste à capacidade de resistir a um futuro comprometido no que respeita às respostas clínicas e sociais existentes. A difícil articulação dos cuidados pediátricos com a consulta de adultos, causa uma estranha sensação nas famílias, que se sentem sem rumo aquando do 18º aniversário do doente. Tal resulta, na maioria dos casos, da não programação das consultas adequadas e necessárias e da falta de preparação e de informação dos médicos que recebem os doentes já enquanto adultos. O facto de não terem acompanhado todo o historial e de não possuírem o mesmo grau de conhecimento e de experiência, torna a transição brusca e sem o período de adaptação gradual que seria recomendável e mesmo exigível, especialmente quando está em causa uma alteração cognitiva.

5.5. OS CENTROS DE REFERÊNCIA, A VISÃO DOS DOENTES

Muito já foi dito atrás sobre o pouco conhecimento sobre estas doenças. Por isso, e pela necessidade de obter uma visão mais alargada e partilhada sobre todo este universo, torna-se ainda mais importante a existência de centros de referência onde os doentes possam ser acompanhados periodicamente por equipas multidisciplinares compostas por profissionais experientes, que acompanham muitos outros casos semelhantes e que conhecem os melhores procedimentos a seguir em função da doença e da sua evolução naquele caso específico. Num ambiente de maior integração, essas equipas têm mais oportunidades para debater cada caso e apontar os procedimentos mais recomendáveis para a doença em causa. Por outro lado, estes centros devem dar formação aos profissionais que seguirão os doentes em proximidade, realizar investigação e, através de um sistema de intercâmbio europeu ou até mundial, com centros similares, difundir as melhores práticas a implementar.

Esses caminhos já foram abertos com a criação das Redes Europeias de Referência

(ERN), destinadas a agrupar Centros que se ocupam de grupos de doenças com a mesma etiologia e os mesmos prestadores de cuidados, sempre altamente especializados. Essas redes permitirão assegurar e facilitar a investigação e um acesso mais rápido às novas terapêuticas, pelo que configuram uma mudança radical na ligação entre profissionais.

É por isso que um atendimento multidisciplinar bem organizado deve incluir não só as especialidades médicas, mas também as especialidades de reabilitação, de fisioterapia e de todas as outras que sejam consideradas necessárias para um acompanhamento completo. Um doente acompanhado em múltiplos locais, de forma desordenada e sem coordenação pode, até, estar a fazer tratamentos que não são os mais adequados uma vez que aqueles profissionais não estão capacitados ou não são conhecedores da especificidade da doença. Quaisquer consultas ou terapias, mesmo que dispersas geograficamente, se integradas em equipa que comunique entre si, e que faça um seguimento concertado, trazem um benefício acrescido ao doente e aos familiares, já que estes não terão que explicar toda a sua situação vezes sem conta, e passarão a ter um atendimento adequado e à medida das suas necessidades. Portanto, faz todo o sentido que, nos centros de referência, para além da investigação e da formação, os doentes tenham acesso a todas as consultas e todos os tratamentos de que necessitam.

Face à dificuldade previsível de alguns doentes para se deslocarem até aos centros que assegurem esses cuidados, um dos modelos poderá passar por atribuir aos Centros de Referência, o acompanhamento periódico *in loco*, com uma frequência a determinar pelos mesmos, na qualidade de quem melhor conhece a forma de tratar a doença em causa, dando orientações (e formação) específicas para o seguimento do doente em proximidade, entre visitas ao centro de referência.

Lamentavelmente, em Portugal apenas 5 doenças (ou grupos de doenças) estão ligadas a ERN, apesar de terem sido aprovadas 24 ERN para DR em 2017. Este número reduzido resulta do facto de serem poucos os centros aprovados, uma vez que só

os reconhecidos como de referência pelos Estados Membros podem fazer parte das ERN. Tendo em conta o exposto sobre a função importantíssima destes centros e do seu relacionamento com as redes de referência, o mencionado significa, no presente um forte e grave condicionamento à ação dos profissionais e uma perda de oportunidades para os próprios doentes. É por isso necessário e urgente abrir concurso para centros correspondentes a todos os grupos de doenças contemplados nas ERN.

5.6 OS CUIDADORES

Já aqui foi referida a importância que têm, para uma família, as diversas fases da descoberta de uma doença rara, algumas questões relacionadas com o seu convívio no quotidiano e apresentadas algumas recomendações para melhorar a situação destes doentes, tornando tudo mais fácil. Falta, agora, uma abordagem que tem muita atualidade em Portugal e em muitos outros países da Europa e do mundo – o ato de cuidar e o papel do cuidador. A associação entre as doenças raras e a cronicidade é obrigatória já que, sem cura, são para toda a vida.

Começando pelo ato de cuidar, e buscando uma definição para este "Cuidar", enquanto verbo transitivo, encontra-se no Léxico – Dicionário de Português online a seguinte: "Ação de tratar de algo ou alguém; zelar ou tomar conta de algo ou alguém". Contudo, quando se fala de um cuidador, muito claramente é assumida e atribuída a alguém a função de resolver muitos problemas que extravasam em larga medida tanto o tratamento como o zelo. Quando estamos perante uma doença rara, muito ou pouco complexa, é necessário conhecer muito bem o que se inclui no papel de cuidar, o que nos permite chegar à figura do cuidador.

Muito tem sido debatido sobre este tema recorrendo a classificações tais como formal, informal, familiar e outros. Relevante aqui, mais do que a designação é fazer uma abordagem alargada sobre a importância dos bons cuidados e a sua influência

na vida das pessoas atingidas. É reconhecido por todos o enorme esforço que é exigido a quem desempenha esse papel, normalmente atribuído à mulher e mãe. Uma das primeiras dificuldades que se apresentam quando o diagnóstico é definido como certo, e a evolução da doença, se conhecida, é transmitida à família, é enfrentar a terrível interrogação "e agora?". Esta talvez seja a melhor forma de descrever todas as perguntas que se colocam, quando é necessário tomar uma decisão. Dependendo, ainda muito, dos fatores socioeconómicos, da formação académica, da situação profissional ou do meio habitacional, os comportamentos dos pais relativamente às diferentes decisões a tomar são variáveis. Nas zonas mais interiores do país, é muito frequente encontrar enormes assimetrias relativamente às zonas do litoral quanto aos constrangimentos financeiros provocados pelas necessidades de alguns tratamentos que se apresentam como essenciais. Por outro lado, as responsabilidades laborais de cada elemento, também geram expectativas diferentes consoante o tipo de emprego.

Os trabalhadores por conta de outrem são aqueles que manifestam maiores dificuldades em abandonar os seus postos de trabalho, pela evidente falta de proteção social esgotada depois de atingido o período máximo legal de acompanhamento



de filho com deficiência ou doença crónica previsto na Lei , limitado a quatro anos. Para além disso, retira-lhes rendimentos já que limita o valor a receber a 65% da remuneração diária de referência do beneficiário e ao máximo mensal do valor correspondente a duas vezes o indexante dos apoios sociais (IAS). Questiona-se, por isso, a existência de uma justiça social quando um pai ou uma mãe perdem o direito a uma carreira contributiva, sem alternativas que permitam manter a esperança de uma reforma digna e justa, quando, afinal, trabalham até ao limite e além dele, sem qualquer reconhecimento efetivo.

Porque é necessário pensar na possibilidade de libertar os cuidadores dessa árdua tarefa a tempo integral (24 horas/dia, 7 dias/semana, durante anos a fio), para simples momentos de pausa, vulgarmente chamados “respiro”, ainda que curtos é, agora, o momento ideal para se desenvolverem novas teorias e novos conceitos jurídicos e sociais. A falta destes momentos provoca muitas vezes questões de saúde não resolvidas, cansaço extremo e depressão dos próprios cuidadores. Em conjunto com a legislação já existente, são necessários, portanto, novos mecanismos que permitam a implementação de políticas sociais mais justas, mais equitativas, mais abrangentes, com critérios de inclusão e/ou de proteção mais ajustados à realidade de cada caso, pensando sempre nas vantagens que estas possam vir a representar para a sociedade civil, onde indubitavelmente se incluem os cidadãos mais vulneráveis.

Diversas iniciativas públicas de audição e de debate têm, nos últimos anos e de forma crescente, procurado incluir os verdadeiros destinatários das políticas e os seus representantes. Contudo, faltam resultados visíveis e é necessário continuar a produzir ou a alterar legislação partindo do conhecimento, experiência e das muitas evidências de que o cidadão continua desprotegido nos seus direitos e, muitas vezes, ignorado na sua defesa, independentemente da idade, do estado de saúde, da condição socioeconómica ou da situação profissional, só para enumerar algumas.

A fiscalização dos direitos e o seu cumprimento acaba por ser outra das tarefas que compete aos cuidadores. A falta de acessibilidades provocada pelas enormes barreiras

arquitetónicas ainda existentes por todo o país, para além das barreiras sociais e humanas, impede um acesso pleno a tudo o que está consagrado na Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência. Esta realidade impede muitas vezes ainda a integração das crianças em idade escolar, independentemente da sua capacidade cognitiva, em ambientes educativos adequados, constituindo uma preocupação acrescida para as famílias. Frequentemente são estas últimas que têm que encontrar respostas ou exigir o cumprimento da Lei. Ainda que tal seja inevitavelmente causador de algumas discussões, é necessário encorajar os pais para não desistirem dessa forma de tentar mudar mentalidades. Não obstante o facto de, no mundo ideal, encontrarmos tudo à medida das nossas necessidades e no mundo real a situação ser bem diferente, não nos podemos esquecer que, se fizermos o esforço necessário à obtenção de bons resultados agora, as novas gerações encontrarão melhores condições para viver. Transformar escolas, introduzir mais lugares de estacionamento reservados a pessoas com mobilidade condicionada, criar cidades mais amigas e sem barreiras, exigir um comércio acessível a todos sem exceção deve, portanto, fazer parte integrante da luta de quem cuida.

5.7 A NECESSIDADE DE GARANTIR A PROTEÇÃO DA CONFIDENCIALIDADE E EVITAR A SEGREGAÇÃO

A questão da confidencialidade e da proteção da privacidade dos doentes, quer no que respeita ao Registo de Doentes Raros e ao cartão de DR quer concernente ao próprio diagnóstico, é algo que preocupa muito os doentes, as suas famílias e, conseqüentemente, as associações. Há, pois, que evitar a todo o custo qualquer segregação que possa ser feita aos doentes e aos seus familiares. E se é verdade que, uma vez agregada, a informação é sempre, em termos técnicos, mais acessível e mais fácil de disponibilizar, tal significa que devem ser tomadas medidas especiais de segurança e de proteção. Por esse motivo, Estamos perante uma situação que merece legislação específica que impeça em termos legais o acesso à informação sem a autorização do doente, por exemplo, e não o obrigue a fornecê-la se não for essa a sua vontade. É, portanto, necessário encontrar formas legislativas que garantam que a confidencialidade vai ser respeitada.

5.8 DIA DAS DOENÇAS RARAS

Em 2008, a EURORDIS criou o Dia das Doenças Raras para aumentar o conhecimento sobre estas doenças. A data é assinalada no último dia de fevereiro, o dia 29, dada a singularidade de este só ocorrer uma vez a cada 4 anos. Nos anos em que não há dia 29, como no caso de 2019, o dia é assinalado a 28 de fevereiro.

No primeiro ano o dia foi assinalado na Europa, mas rapidamente se tornou global, com a NORD (National Organization for Rare Disorders) nos Estados Unidos, e associações na China, Austrália, Taiwan e América Latina a juntar-se à efeméride logo em 2009.

Em 2018 foram já 80 os países a participar, lançando o repto “Apoie as doenças raras. Mostre-o.” E focando-se na necessidade de aumentar a investigação sobre as doenças raras.

Em 2019, ano em que 101 países assinalaram este dia, o tema foi “Fazer a ponte entre

a saúde e a assistência social”, mantendo-se o lema “Apoie as doenças raras. Mostre-o.” Já o repto de pintar a cara com cores coloridas e partilhar fotos individuais ou de grupo nas redes sociais com os hashtags #ShowYourRare e #RareDiseaseDay prevê-se que continue a ser o mote para o envolvimento da população em geral na efeméride.

A campanha anual oficial do dia das doenças raras conta com a opinião de Portugal enquanto membro da Comissão de Alianças Nacionais (CNA) da EURORDIS e está disponível, para além dos sítios web locais um pouco por todo o mundo, em <http://rarediseaseday.org>.

5.9 CONCLUSÕES

Passados 4 anos da Conferência Nacional EUROPLAN que decorreu em Lisboa, na Assembleia da República, em fevereiro de 2015, muito continua por fazer. Uma das principais conclusões, “os doentes têm que ser ouvidos, devendo obrigatoriamente estar representados em todas as situações que lhes digam respeito, como comissões, grupos de trabalho ou outros relacionados com as doenças raras” está ainda longe de ser uma realidade no nosso país. À luz de 2019, podemos incluir nesta lista o desenvolvimento de políticas, programas de investigação e protocolos para doenças raras específicas. Na Comissão Interministerial da Estratégia Integrada para as Doenças Raras (EIDR) não estão representados os doentes (através das suas associações), nem mesmo os profissionais de saúde enquanto tais (não há, por exemplo, médicos geneticistas envolvidos na Comissão).

Mesmo se a “Lei das Associações de Defesa dos Utentes do SNS” (Decreto-Lei 44/2005) reconhece o direito de associação dos utentes do SNS, a sua participação no processo legislativo e a nível administrativo e a participação dos doentes na gestão do sistema de saúde, como se viu a participação dos doentes raros nas decisões que lhes dizem respeito ainda não é plena.

Também não estão previstos quaisquer fundos para a implementação da EIDR, pelo que o trabalho da Comissão consiste em planos de intenções que, depois, os diversos

intervenientes podem ou não conseguir colocar em prática. Qualquer medida carece de verbas para ser implementada, pelo que é essencial a atribuição de financiamento específico para as Doenças Raras.

O *Rare Barometer Voices*, num estudo de 28 de janeiro de 2018, que obteve 3213 respostas de 63 países, incluindo 156 de Portugal, identificou como 3 principais obstáculos à investigação sobre DR a falta de financiamento público (75% das respostas) e privado (49%); o pouco diálogo entre cientistas, pacientes e médicos (37%); e a falta de conhecimento e de documentação sobre DR (32%).

Os registos e bases de dados, contemplados na EIDR mas não implementados, são fundamentais para todas as DR, para aumento do seu conhecimento epidemiológico e planificação de cuidados, e para a investigação e os ensaios clínicos. Para tal, deve ser feito um levantamento nacional do que existe neste campo, passando pelo número e localização dos doentes existentes, das epidemiologias e das necessidades dos doentes.

Não obstante, centralizar um fundo dedicado às DR que contemple todos os doentes de forma equitativa, independentemente da sua área geográfica de residência e cruzar a investigação clínica com investigação nas ciências sociais, incluindo a psicologia (para avaliar e compreender como vivem os doentes/familiares em sociedade, e ainda o papel social das Associações de Doentes), serão também de toda a utilidade.

A falta de informação existente e as incertezas que se levantam no diagnóstico de uma doença desta ordem seriam minoradas com a nomeação de um médico gestor de cada doente, a receção de um roteiro no início do processo consistindo em informação escrita com componente geral sobre doenças raras e outra específica sobre a doença em particular, e o encaminhamento para consulta genética em todos os casos de doença hereditária sem exceção.

Outra forma de melhorar a situação atual passaria ainda por reunir informação quanto às oportunidades europeias em DR especialmente em termos de financiamento e identificar as oportunidades de investigação, disponibilizando essa informação a centros de referência, investigadores e associações de doentes. Isto poderia ser conseguido

com um comité científico e um comité de Associações de Doentes, bastando uma estrutura pequena, desde que forte.

Para além da informação que os centros de referência possam produzir, é necessário haver maior quantidade e qualidade na informação prestada pelos organismos, nomeadamente o Infarmed e as Associações de Doentes coadjuvadas por profissionais com experiência na doença, de modo a habilitar todos os profissionais de saúde e todos os doentes de uma informação criteriosa.

A formação dos doentes e associações portuguesas aproveitando estruturas existentes no SNS e nas Universidades e Centros de Investigação, tal como é feito por plataformas como o *Tous Chercheurs*⁹ em França, ajudaria os doentes a compreender melhor as suas doenças mas também as possibilidades e as limitações da investigação.

No que respeita ao registo, é muito importante prever forma de as doenças raras para as quais não existam CR poderem ser também registadas e de o registo ser desencadeado pelo doente e posteriormente validado, conforme oportunamente sugerido pelos representantes dos doentes nas reuniões de preparação realizadas no INSA. A garantia de que o doente não sofrerá discriminação pelo facto de estar registado assume também especial relevância como já referido.

A existência de uma estrutura agregadora de associações de doenças raras trará certamente uma capacidade acrescida de representatividade dos doentes, assegurando com certeza uma abordagem equitativa.

Sendo previsível que, nos próximos anos, os setores da saúde e da proteção social sejam os mais afetados pelo envelhecimento da população, é desejável que os doentes raros participem com as suas famílias, na construção de uma sociedade em que não existam condicionalismos no acesso aos cuidados primários de saúde, particularmente às novas tecnologias. Dessa forma, o sonho de um futuro mais amigável de todos e mais repleto de felicidade poderá ser a realidade de todos os cidadãos, independentemente de serem afetados, ou não, por uma doença rara.

REFERÊNCIAS

1. Número 58-2 da revista Psychologica, editada pela Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra em 2015
2. <https://data.dre.pt/eli/lei/12/2005/01/26/p/dre/pt/html>
3. Despacho n.º 7197/2016 de 1 de junho
4. Decreto-Lei n.º 93/2009, de 16 de abril
5. <https://www.lexico.pt/cuidar/>, consultado em 20/03/2019
6. Dec. Lei 91/2009 de 9 de Abril
7. As outras duas foram “É essencial a criação de centros de referência específicos para as doenças raras, tanto para melhorar o diagnóstico dos doentes como para permitir o seu acompanhamento, investigação em doenças raras e inclusão de Portugal na rede Europeia” e “A atribuição de fundos para a implementação de um plano/estratégia para as doenças raras é essencial para que este possa funcionar.”
8. Criada pelo Despacho n.º 2129-B/2015, disponível <https://dre.pt/application/file/66622142>
9. Mais informação em <https://www.touschercheurs.fr/en/homepage/>

6

PROCESSO DE CUIDADOS À PESSOA COM DOENÇA RARA

Manuel Lopes

Professor Coordenador na Escola Superior de Enfermagem de S. João de Deus – Universidade de Évora Investigador no Comprehensive Health Research Centre

Carla Pereira

Doutorada em Saúde Pública, Mestre em Gestão de Serviços de Saúde, Licenciada em Fisioterapia.
Prof. na Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias, Instituto Politécnico de Castelo Branco e na Escola Superior de Saúde de Alcoitão

De acordo com a organização não governamental EURORDIS (EURORDIS, 2007), as doenças raras caracterizam-se por:

- Serem frequentemente crónicas, progressivas, degenerativas e muitas vezes ameaçarem a vida;
- Serem incapacitantes e por isso a qualidade de vida dos pacientes é frequentemente comprometida pela falta ou perda de independência;
- Provocarem elevado nível de dor e sofrimento para ao doente e sua família;
- Afetarem predominantemente crianças (75%);
- Terem uma esperança média de vida até 5 anos em cerca de 30% dos casos.

Nestas circunstâncias a pessoa portadora de uma doença rara e as suas famílias enfrentam um conjunto de problemas comuns que podemos resumir da seguinte forma:

- Falta de acesso ao diagnóstico correto;
- Atraso no diagnóstico;
- Falta de informação de qualidade sobre a doença;
- Falta de conhecimento científico da doença;
- Fortes consequências sociais para os doentes;
- Falta de cuidados de saúde de qualidade e adequados;
- Desigualdades e dificuldades no acesso ao tratamento e cuidados.

Compreende-se pelo exposto que as doenças raras têm características e colocam desafios que exigem um aprofundamento para mais adequada delimitação da problemática.

6.1 Delimitação da problemática	156
6.2 Esboço de uma Proposta	161
6.3 Cuidados Centrados na pessoa e família	163
6.4 Cuidados Integrados	166
6.5 Continuidade de cuidados	170
6.6 Cuidados em casa	172
6.7 Conclusão	173

6.1 DELIMITAÇÃO DA PROBLEMÁTICA

Designam-se por doenças raras aquelas que afetam um pequeno número de pessoas e que têm inerente questões clínicas específicas relativas à sua raridade. Na Europa, uma doença é considerada rara quando afeta 1 em cada 2.000 pessoas, pelo que, uma doença pode ser rara num país, mas comum noutra (ORPHANET, 2017). Estima-se que existam entre 5.000 e 8.000 doenças raras diferentes, afetando, no seu conjunto até 6% da população (Comissão Europeia, 2014), o que, extrapolando, significa que existirão cerca de 600.000 pessoas com estas doenças em Portugal.

Cerca de 80% das doenças raras têm origem genética identificada e 50% de novos casos são diagnosticados em crianças (DGS, 2016). O prognóstico é, em geral, desfavorável, sendo estas doenças responsáveis por 35% da mortalidade em crianças no primeiro ano de vida. A maioria é grave e, por vezes, altamente incapacitante, enquanto outras não são impeditivas do normal desenvolvimento intelectual e apresentam evolução benigna e até funcional, se diagnosticadas e tratadas atempadamente. Acresce que, a maior parte destas pessoas sofre de doenças cuja prevalência é inferior a 1 em 1.000.000 pessoas, ou seja, que afetam menos de 100 doentes no País.

Embora o número total de doenças raras diagnosticadas seja cada vez maior, estas constituem-se como um problema de saúde com baixa incidência, mas com grande impacto na vida das pessoas portadoras, seus familiares e respetivo contexto social, especialmente quando sofrem de doenças mais graves, incapacitantes ou difíceis de controlar.

A verdadeira dimensão deste problema não é conhecida contribuindo para isso diversos fatores como:

- Inexistência de registos por falta de codificação inadequada destas doenças;
- Reduzido número e dimensão dos estudos epidemiológicos e clínicos realizados até à data, uma vez que a raridade destas doenças é uma barreira à realização de investigação;
- Desconhecimentos de terapêuticas adequadas para o tratamento destes doentes;

- Atraso no diagnóstico das doenças raras, comprometendo a oportunidades de intervenções oportunas.

Apesar da abordagem clínica destas doenças se caracterizar pela necessidade permanente de investigar, adotar novas evidências, reconhecer a exceção, progredir no conhecimento da história natural da doença e suas complicações, partilhar informações e experiências e organizar redes assistenciais interinstitucionais e multiprofissionais, é imperativo reconhecer as consequências das doenças raras, na vida dos indivíduos e das suas famílias e o impacto cumulativo que têm sobre os sistemas de saúde e sociais. Neste âmbito, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a União Europeia (UE) têm vindo a enfatizar a importância da prevenção e do diagnóstico precoce destas doenças. Em resultado desta preocupação cada Estado-Membro foi convidado a implementar um plano ou uma estratégia nacional de abordagem.

Portugal, em resposta a este convite, aprovou a Estratégia Integrada para as Doenças Raras 2015-2020, baseada numa cooperação intersetorial e interinstitucional. Esta estratégia visa garantir que, de forma integrada, sejam reequacionadas as prioridades na abordagem global das doenças raras, reunindo os contributos de competências e recursos de todos os setores relevantes, de modo a provocar progressivamente, uma mudança real nas condições complexas das pessoas que sofrem destas doenças (Ministérios da Saúde da Educação e Ciência e da Solidariedade Emprego e Segurança Social, 2015). É objetivo desta estratégia, garantir que as pessoas com doenças raras tenham melhor acesso e qualidade dos cuidados de saúde, e sociais e de tratamento, com base nas evidências que a ciência vai produzindo, e maior celeridade e variedade de respostas sociais adaptadas a cada caso (DGS, 2016). Admitindo que as doenças raras representam um problema de saúde particular, em que há a necessidade permanente de investigar, aprender, partilhar conhecimento e desenhar estratégias de apoio diagnóstico, terapêutico, de reabilitação e de inclusão social, adaptadas ao seu carácter excepcional. O reconhecimento destas necessidades torna esta estratégia

nacional pioneira a nível Europeu, nomeadamente pelo seu carácter intersectorial (DGS, 2017). Este compromisso enfatiza o pressuposto de que a gestão de doenças raras exige, o mais alto nível de parceria entre diversos setores da sociedade, de forma a ser possível remover progressivamente barreiras desnecessárias e oferecer às pessoas afetadas as possibilidades que a investigação internacional vem proporcionando em matéria de diagnósticos, tratamentos e acompanhamento eficazes e sustentáveis.

“

Vale a pena lembrar que, por norma, estes cuidadores se transformam em verdadeiros peritos, devendo por isso ser criadas todas as condições para aproveitar essa perícia.

Estas premissas tornam a abordagem das doenças raras um desafio social e económico, pois podem comprometer gravemente diferentes domínios da funcionalidade, com

impacto relevante na qualidade de vida da pessoa e da sua família em qualquer fase do ciclo de vida. Contudo a implementação desta Estratégia Integrada não tem cabimentação orçamental, o que torna muito difícil a implementação dos respetivos planos anuais.

No contexto nacional uma das respostas integradas disponíveis é a Rede de Cuidados Continuados Integrados (RNCCI), criada com o objetivo geral de prestar cuidados continuados integrados a pessoas que, independentemente da idade, se encontrem em situação de dependência temporária ou prolongada, em todo o território nacional (Conselho de Ministros, 2006).

Os cuidados continuados caracterizam-se pela sua abordagem social e de saúde (Leichsenring, Billings, & Nies, 2013), tanto no contexto nacional como também no contexto internacional, tornando-se uma área de interesse para as políticas públicas.

Neste âmbito, o Comité de Proteção Social da União Europeia define cuidados continuados como um conjunto de serviços e apoios para pessoas que estão dependentes da ajuda de terceiros para levarem a cabo a sua vida diária durante um

período de tempo alargado (Social Protection Committee and the European Commission, 2014). Por outro lado, a OMS remete para os cuidados e apoios de terceiros que permitam a satisfação dos direitos básicos, liberdades e manutenção da dignidade humana (WHO, 2018), enfatizando a capacidade de participar socialmente ou manter contactos com amigos e familiares ou de tomar decisões relevantes para a própria vida do indivíduo, tais como gerir os recursos financeiros próprios. Esta preocupação também é assumida pela RNCCI, adotando a Classificação Internacional da Funcionalidade (CIF) como linguagem de referência, operacionalizando-a através da Tabela Nacional de Funcionalidade (Ministérios do Trabalho Solidariedade e Segurança Social e Saúde, 2017). A introdução da classificação do grau de funcionalidade segundo a CIF, desde o momento da referenciação e ao longo de toda a trajetória do utente na Rede, conferiu racionalidade clínica a todo o processo de referenciação, centrando a intervenção nos ganhos funcionais dos utentes segundo uma perspetiva biopsicossocial e possibilitando a avaliação dos resultados da intervenção (Ministérios do Trabalho Solidariedade e Segurança Social e Saúde, 2017). A adoção da classificação da funcionalidade como indicador de necessidades e de resultados em saúde centrados nas atividades de participação aproxima a interpretação do conceito de cuidados continuados em Portugal dos conceitos utilizados na maioria dos países europeus. Contudo é imperativo salientar que a resposta de cuidados continuados da RNCCI não assume um carácter vitalício, nem tem continuidade para as respostas sociais, sendo estes dois aspetos em que difere da prestação de cuidados continuados realizada por diversos países europeus.

Todavia, a RNCCI apresentou-se como um novo paradigma organizacional de cuidados em Portugal, por ser a primeira experiência que integrou uma resposta do setor da saúde com o setor social, mobilizando organismos públicos, privados e sociais e assumindo como objetivos de intervenção a reabilitação, readaptação e reintegração (Conselho de Ministros, 2006).

A referenciação das pessoas para a RNCCI resulta, de decisão dos profissionais

do Serviço Nacional de Saúde (SNS), tendo como princípio garantir a continuidade de cuidados, assumindo como critérios de referência, para além dos clínicos, a proximidade à área de residência do utente, bem como os recursos e vagas existentes. Se a pessoa com doença rara estiver internada num serviço hospitalar e necessitar deste apoio, são os profissionais da equipa de saúde dos hospitais designadamente, médicos, enfermeiros e assistentes sociais, que asseguram o processo de referência. Nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) essa responsabilidade compete às Unidades de Saúde Familiar (USF) e às Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP). A reforma da RNCCI, desenvolvida ao longo dos últimos três anos, centrou-se no desenvolvimento de tipologias específicas para responder a situações de necessidades em cuidados de saúde, nomeadamente para pessoas com dependência psicossocial por doença mental grave e crianças com doença crónica complexa (Coordenação da Reforma do SNS para a Área dos Cuidados Continuados Integrados, 2016). Centrou-se também no incremento da domiciliação e das respostas comunitárias em todas as áreas e de todas as respostas nas regiões com maior carência. Neste âmbito considera-se muito relevante o início das respostas atrás referidas (i.e., Saúde Mental e doença crónica complexa nas crianças) e considera-se emergente a criação de Unidades de Dia e Promoção de Autonomia, previstas desde 2006. Apesar da RNCCI centrar o modelo de intervenção assim como o desenho da Plano Individual de Cuidados na capacitação da funcionalidade, independentemente do diagnóstico médico, todas as pessoas com doenças raras, às quais estão associados níveis de incapacidade e dependência, podem ser referenciadas para a RNCCI. Porém, dada a especificidades das doenças raras, existe uma resposta da RNCCI exclusivamente direcionada para as mesmas, a Associação Nacional de Deficiências Mentais e Raras, também conhecida como Raríssimas. Esta unidade disponibiliza 39 camas, distribuídas em quartos duplos e individuais, com casa de banho adaptada, distribuídas por três tipologias definidas pela RNCCI: Unidade de Convalescência – internamentos até 30 dias; Unidade de Média Duração

e Reabilitação – internamentos de 30 a 90 dias; Unidade de Longa Duração e Manutenção – internamentos com mais de 90 dias, ou, em caso do descanso do cuidador, até 90 dias por ano (com internamentos de 30 dias) (Ministérios das Finanças, da Saúde e da Solidariedade, 2015).

Com base na tipologia de respostas expostas podemos dizer que, até à data, não existem respostas que garantam continuidade e integração de cuidados adequados às necessidades específicas das pessoas como com doença rara.

Estamos assim, pelas razões expostas, perante situações que se constituem como uma prova de fogo para a pessoa e sua família e como um desafio aos limites de qualquer sistema de saúde e segurança social.

6.2 ESBOÇO DE UMA PROPOSTA

Face à problemática atrás caracterizada, entendemos ser oportuno esboçar os elementos essenciais de uma proposta que considere as características dos nossos sistemas de saúde e de segurança social. Assim, e como ponto de partida, perguntamos, como se organiza o Serviço Nacional de Saúde e a Segurança Social para responder a situações de tamanha complexidade? A pergunta abrange ambos os sistemas porque, situações desta complexidade exigem respostas múltiplas.

Portanto, se tivéssemos que caracterizar de forma muito breve aquelas respostas do ponto de vista organizacional fá-lo-íamos com base na Figura 1.

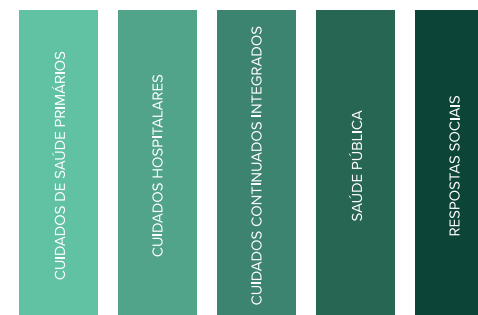


Figura 1 - Representação esquemática da relação entre os diferentes níveis de cuidados e respostas sociais

De forma mais explícita, diríamos que o SNS, apesar da sua excelente resposta do ponto de vista clínico, apresenta dificuldades organizacionais que se podem caracterizar como um conjunto de silos, que correspondem aos diferentes níveis de cuidados, e que não comunicam entre si. Em boa verdade, se estendermos esta caracterização a um nível mais micro, encontraremos estas mesmas limitações dentro de um nível de cuidados. Salvaguardando as exceções, facilmente encontramos dificuldades de comunicação entre hospitais, quando não mesmo entre serviços do mesmo hospital. O mesmo se passa ao nível dos CSP com manifestas dificuldades de comunicação entre as USF/UCSP e as Unidades de Cuidados na Comunidade (UCC). Não estranhemos assim encontrar dificuldades de comunicação entre os serviços de saúde e as respostas sociais.

Evidentemente, a forma como se organizam os serviços condiciona fortemente a sua capacidade de resposta, dificultando não apenas o acesso aos cuidados, mas também os resultados em saúde (Farmanova, Bonneville, & Bouchard, 2018).

Apesar das dificuldades enunciadas, e que são comuns a qualquer situação de saúde, evidencia-se o esforço que tem vindo a ser desenvolvido para sistematizar a informação acerca do apoio às pessoas com doenças raras. É disso um excelente exemplo a recente publicação da Direção Geral de Saúde (DGS) (Ministério da Saúde. Direção Geral da Saúde, 2018).

Face ao exposto, como organizar os cuidados de modo a ter um acesso oportuno aos serviços de saúde, bem como a outros serviços considerados indispensáveis e, quando necessário, ser facilmente conduzido de um serviço para outro (incluindo para aqueles que podem ser prestados em casa), sem obstáculos, demoras ou perdas de informação (MS, 2017)?

A tentativa de resposta a esta questão terá como pressupostos que a mesma tem, obrigatoriamente, que ser centrada na pessoa e respetiva família e oferecer cuidados integrados e continuados.

Convenhamos que não é tarefa fácil!

6.3 CUIDADOS CENTRADOS NA PESSOA E FAMÍLIA

A exigência de uma resposta centrada na pessoa e sua família, sendo comum a todas as situações de saúde, adquire aqui particular relevância porque estamos perante situações que, para além de serem frequentemente crónicas, progressivas, degenerativas e muitas vezes ameaçarem a vida, são também particularmente desestabilizadoras pelo facto de o processo de diagnóstico nosológico ser, não raras vezes, muito longo. É sabido que uma parte considerável do sofrimento é induzido pela incerteza. Neste caso, esta é levada ao seu limite porque, à incerteza do diagnóstico, segue-se a incerteza do tratamento, dos resultados e frequentemente do prognóstico de tempo de vida. Tal significa que, desde o primeiro momento, precisa existir a preocupação de um diagnóstico multidimensional que considere, por um lado, o impacto da situação na pessoa e na família, e por outro, as capacidades remanescentes (Lopes, 2018).

Dito por outras palavras, o tratamento pode depender em grande parte do diagnóstico nosológico, todavia, os cuidados dependem disso, mas muito mais das restantes dimensões do diagnóstico multidimensional, que podemos genericamente incluir no conceito de diagnóstico de funcionalidade, tal como a OMS o define (OMS & DGS, 2004). Ou seja, um diagnóstico que considera as capacidades da pessoa integrada no seu contexto e, por tais razões, que exige uma equipa integrada de profissionais de saúde e social.

Um diagnóstico feito desta forma permite compreender, desde o primeiro momento, quais as capacidades remanescentes da pessoa doente e do seu cuidador. Tendo em consideração que 75% destas situações ocorrem em crianças, ganha particular importância o diagnóstico das capacidades e das dificuldades do cuidador(es) que, normalmente, são os pais. Neste caso, o diagnóstico dos cuidadores tem um objetivo adicional que é integrar os mesmos na equipa de cuidados desde o primeiro momento. Tal tem a virtude de cumprir o princípio da participação da pessoa e sua família no processo de cuidados, mas cumpre adicionalmente o princípio da coprodução de cuidados (Lopes, 2016).

Como sabemos, a participação é advogada por todas as declarações produzidas por organismos internacionais (ACN, 2001; Conferência Internacional sobre os Cuidados de Saúde Primários, 1978; WHO, 1986, 2005), bem como pelos documentos nacionais, nomeadamente o Plano Nacional de Saúde (DGS, 2015).

A coprodução pode entender-se como uma forma de concretizar a participação e consiste na prestação de serviços públicos numa relação de igualdade e reciprocidade entre os profissionais, as pessoas que utilizam os serviços, suas famílias e seus vizinhos (Lopes, 2016).

O conceito de coprodução assenta em seis princípios fundamentais, a saber:

1. Ativos: transforma a perceção das pessoas de recetores passivos de serviços e encargos para o sistema numa outra onde são parceiros iguais na conceção e prestação de serviços.

2. Capacidade: altera o modelo de prestação de serviços públicos de uma abordagem centrada no défice para outra que reconhece e promove o desenvolvimento das capacidades das pessoas e apoia-as ativamente para as usarem em favor do indivíduo e da comunidade.

3. Reciprocidade: oferece às pessoas uma gama de incentivos para se envolverem, permitindo-lhes trabalhar em relações de reciprocidade com os profissionais e com outros cidadãos, num contexto de mútua responsabilidades e expectativas.

4. Redes: cria redes que envolvem os cidadãos e os profissionais como a melhor forma de transferir conhecimento.

5. Esbatimento de papéis: remove os limites bem definidos entre os profissionais e os beneficiários, e entre produtores e consumidores de serviços, reconfigurando as formas através das quais os serviços são desenvolvidos e prestados.

6. Catalisadores: capacita os serviços públicos para se tornarem facilitadores em vez de prestadores únicos e centrais (Lopes, 2016).

Como se compreenderá, um processo de cuidados construído nesta base transforma-o, ele próprio, num processo de ajuda. Por outro lado, cria as condições para aproveitar

ao máximo as capacidades dos cuidadores. A este propósito, vale a pena lembrar que, por norma, estes cuidadores se transformam em verdadeiros peritos, devendo por isso ser criadas todas as condições para aproveitar essa perícia. Vale também a pena recordar que continua a não existir qualquer lei que enquadre, do ponto de vista da segurança social, o apoio aos cuidadores informais, o que coloca dificuldades adicionais a estas famílias.

Tendo estes pressupostos em consideração compreende-se que definamos os cuidados centrados na pessoa como uma forma de pensar e fazer as coisas, que vê as pessoas usando os serviços sociais e de saúde como parceiros iguais no planeamento, desenvolvimento e monitorização do atendimento, para garantir que responde às suas necessidades. Isso significa colocar as pessoas e suas famílias no centro das decisões e vê-las como especialistas, trabalhando ao lado de profissionais para obter o melhor resultado (Health Innovation Network - South London, n.d.). Compreende-se ainda que apelemos aos princípios que os devem sustentar, tal como constam da Figura 2 (Picker Institute, 2018).

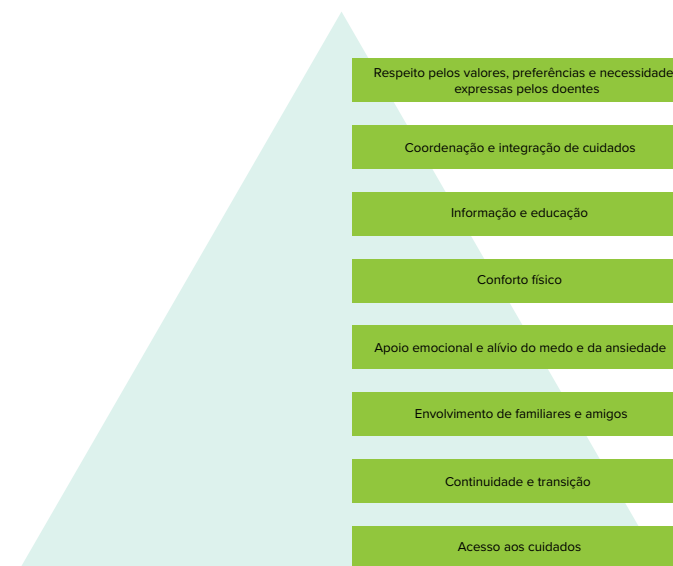


Figura 2 - Oito Princípios de Picker do Cuidado Centrado no doente

6.4 CUIDADOS INTEGRADOS

Apesar deste conceito estar subjacente ao que foi dito atrás relativamente aos cuidados centrados na pessoa e sua família, existem, todavia, algumas dimensões que devem ser um pouco mais aprofundadas.

É vasta a variedade de conceitos de cuidados integrados, pelo que optamos, de acordo com a OMS (WHO, 2016), por mencionar três perspetivas diferentes, mas complementares, do mesmo. Uma primeira definição, centrada nos processos e com uma perspetiva macro, diz-nos que a integração é um conjunto coerente de métodos e modelos de financiamento, administrativo, organizacional, de prestação de serviços e níveis clínicos projetados para criar conectividade, alinhamento e colaboração dentro e entre os setores de cuidados de saúde e sociais. O objetivo desses métodos e modelos é melhorar a qualidade dos cuidados e a qualidade de vida, a satisfação do consumidor e a eficiência do sistema para as pessoas, através dos vários serviços, prestadores e contextos (WHO, 2016).

Uma segunda é formulada a partir da perspetiva do utente dos serviços clarificando desta forma o propósito para estratégias de cuidado integradas em todos os níveis do sistema. Nesta perspetiva, entende-se que o cuidado é integrado quando é planeado com pessoas que trabalham juntas para entenderem a pessoa e as necessidades de cuidados, colocá-la no controle, coordenar e prestar serviços para alcançar os melhores resultados possíveis (WHO, 2016).

Por último, a definição proposta pela OMS Europa, a qual afirma que a prestação integrada de cuidados de saúde é uma abordagem que visa fortalecer os sistemas de saúde centrados nas pessoas através da promoção da prestação abrangente de serviços de qualidade ao longo da vida, concebidos de acordo com as necessidades multidimensionais da população e do indivíduo e prestados e coordenados por uma equipe multidisciplinar de prestadores de cuidados que trabalham em diferentes contextos e níveis de cuidados (WHO, 2016). Fica evidente a necessidade de coordenação para garantir resultados ótimos e o uso apropriado dos recursos

com base nas melhores evidências disponíveis, com ciclos de feedback para melhorar continuamente o desempenho e combater precocemente as causas a montante da doença e promover o bem-estar por meio de ações inter e multissetoriais.

Com base nestas definições podem deduzir-se as principais formas de integração de cuidados a partir da Figura 3.



Figura 3 - Modelo Arco-íris dos Cuidados Integrados

Fonte: Adpatado de (Valentijn, Pim P.; Schepman, Sanneke M.; Opheij, Wilfrid; Bruijnzeels, 2013).

Interessa ainda avaliar as evidências disponíveis no sentido de perceber a efetividade dos cuidados prestados de acordo com um modelo integrado. Com base numa revisão das evidências de intervenções de cuidados integrados de ensaios clínicos publicados, nomeadamente 34 revisões sistemáticas (que reúnem os resultados de muitas centenas de estudos individuais) e 9 estudos adicionais, pode concluir-se que os programas de cuidados integrados foram associados a uma redução de 19% nas taxas de internamento hospitalar, em comparação com os cuidados habituais. Percebeu-se ainda que quatro elementos parecem ser particularmente importantes para o sucesso destas intervenções: educação e capacitação dos doentes, coordenação de cuidados, equipas multidisciplinares e planos de cuidados individuais (Dorling, Fountaine, McKenna, & Suresh, 2015).

A educação e capacitação integram um conceito mais vasto que designamos por literacia em saúde cujo nível, é sabido, tem impacto na utilização dos serviços, nos comportamentos e estilos de vida, na participação e na equidade, influenciando assim a despesa em saúde, os resultados de saúde, o empoderamento e capacitação e a sustentabilidade do sistema de saúde (Sørensen et al., 2012). Uma vez que 75% das situações de doenças raras afetam crianças, devemos ampliar o conceito e falar de literacia em saúde da díade doente-cuidador. Todavia, a atitude dos profissionais de saúde deve, neste caso em particular, ser cuidadosa e criar espaço para a já falada coprodução de cuidados. Isto porque, sendo verdade que a literacia em saúde em Portugal é das mais baixas de todo o espaço europeu (Espanha, Ávila, & Mendes, 2016), também é verdade que os cuidadores informais rapidamente desenvolvem perícias que devem ser valorizadas e enquadradas no plano individual de cuidados (Wittenberg, Kwakkeboom, Staaks, Verhoeff, & de Boer, 2018), sendo que isto é particularmente verdade para situações como aquelas de que aqui falamos.

Sobre a coordenação de cuidados e equipas multidisciplinares, sublinhar a sua importância, particularmente numa situação relativamente à qual (doenças raras) os serviços e as equipas não têm experiência nem rotinas definidas. Recordamos

que, quer o Institute of Medicine, quer a American Nurses Association, identificaram a coordenação de cuidados como prioridade para melhorar o sistema de saúde e os resultados em saúde (American Nurses Association, 2012; Greiner, Knebel, & Institute of Medicine, 2003). Por sua vez, o Institute for Healthcare Improvement, diz que a coordenação de cuidados é essencial para alcançar o "Triplo Objetivo" da reforma dos cuidados de saúde, ou seja:

1. Melhoria da experiência do doente na qualidade e satisfação dos cuidados,

2. Melhoria da saúde da população,

3. Redução do custo de saúde *per capita* (Institute for Healthcare Improvement, 2013).

Relativamente ao plano individual de cuidados (PIC), dizer que o mesmo só fará sentido se for redefinido. No presente, aquele é entendido como o plano de cada grupo profissional. Nós propomos que o mesmo seja entendido como um instrumento centrado na pessoa, que se constitui como um espaço de diálogo entre todos os cuidadores e que apoia e facilita a gestão dos percursos e a integração de cuidados. Estas quatro dimensões assumem-se como fundamentais. O facto de o PIC ser definido como centrado na pessoa, significa que o mesmo não será o plano de qualquer profissão ou setor, mas antes o plano daquela pessoa, a qual é a primeira responsável pelo seu percurso de vida e de saúde, com capacidade de autocuidado e autónoma relativamente ao processo de cuidados. Estes podem ser delegados noutros cuidadores quando a pessoa assim o entender ou quando a exigência dos cuidados exceder as suas capacidades; em função desta centralidade na pessoa, o PIC será sempre um espaço de diálogo entre cuidadores com o objetivo único de construir um instrumento de intervenção personalizado.

As doenças raras constituem-se, como já foi afirmado, como um enorme desafio para os serviços de saúde. Todavia, todos estaremos de acordo que são um desafio muito maior quer para a pessoa afetada, quer para a sua família.

Este diálogo terá de ser um exercício permanente para ser congruente com a natureza evolutiva do processo de saúde-doença e do inerente processo de cuidados; a gestão de percursos deve ser assumida pela pessoa que o mesmo designar, ou então pelo coordenador de cuidados ou gestor de caso, consoante os casos; a integração de cuidados, deve ser entendida como a integração entre os múltiplos níveis, setores e/ou prestadores de cuidados tal como já foi referido. O PIC constitui-se assim como um instrumento que contribui efetivamente para a integração e a continuidade de cuidados.

6.5 CONTINUIDADE DE CUIDADOS

As doenças raras constituem-se, como já foi afirmado, como um enorme desafio para os serviços de saúde. Todavia, todos estaremos de acordo que são um desafio muito maior quer para a pessoa afetada, quer para a sua família. São conhecidas as dificuldades até ao diagnóstico nosológico, bem como todas as dificuldades daí decorrentes, nomeadamente as que passam pela inexistência de *know-how*, salvo em nichos muito restritos. Contudo, os doentes são, cada vez mais, vistos por uma variedade de prestadores de cuidados numa ampla variedade de organizações e serviços. Acresce a isso que, independentemente do tempo até ao diagnóstico nosológico, a pessoa precisa de cuidados desde o primeiro momento. Ficamos assim expostos, mais do que em qualquer outra situação, ao risco de fragmentação e descontinuidade de cuidados.

Face ao exposto, começar por referir que a continuidade não é um atributo dos prestadores de cuidados ou das organizações. É, isso sim, a forma como os doentes experimentam, individualmente, a integração de serviços e coordenação de cuidados (Guthrie, Saultz, Freeman, & Haggerty, 2008; Haggerty et al., 2003).

Foram assim, identificados dois elementos essenciais para caracterizar a continuidade de cuidados: cuidados de um doente individual e cuidados prestados ao longo

do tempo. Ambos os elementos devem estar presentes para que a continuidade exista, mas a sua presença por si só não é suficiente para constituir a continuidade (Haggerty et al., 2003). Foram, adicionalmente, identificados três tipos básicos de continuidade:

- **Continuidade informacional** - O uso de informações sobre eventos passados e circunstâncias pessoais para tornar os cuidados atuais apropriados para cada indivíduo (Haggerty et al., 2003). Neste caso adquire particular atualidade um olhar crítico sobre os sistemas de informação e comunicação em saúde e ao mesmo tempo um olhar de esperança para que os mesmos evoluam numa lógica de interoperabilidade e centrados no PIC;
- **Continuidade de gestão** - Uma abordagem consistente e coerente para a gestão de uma condição de saúde que responda às necessidades de mudança de um doente. A continuidade é alcançada quando os serviços são prestados de forma complementar e oportuna (Haggerty et al., 2003). A continuidade de gestão, tal como já referimos, adquire particular importância em situações de saúde como as aqui analisadas (doenças raras) e pode ser assegurada pelo coordenador de cuidados, já atrás referido;
- **Continuidade relacional** - Um relacionamento terapêutico contínuo entre um doente e um ou mais profissionais (Haggerty et al., 2003). Tal como já referimos, se tivéssemos que identificar elementos comuns a todas as situações de doenças raras, com certeza, todos estaríamos de acordo que seriam a incerteza, a ansiedade e angústia e o medo. Todos estes elementos precisam ser considerados e trabalhados no âmbito de uma relação entendida como securizante.

Em suma, poderemos dizer que a continuidade é o grau em que uma série de eventos discretos de cuidados de saúde é vivenciada como coerente, conectada e consistente com as necessidades de saúde e o contexto pessoal do doente (Haggerty et al., 2003).

6.6 CUIDADOS EM CASA

A domiciliação de cuidados, apesar de não ser um fenómeno recente em muitos países do mundo, tem vindo a merecer nos anos mais recentes uma atenção crescente no nosso país. Não sendo função deste capítulo fazer uma análise das diversas experiências em curso, não deixaremos de comentar que, se as mesmas não forem desenvolvidas com base num novo modelo de cuidados que tenha como referência os conceitos atrás apresentados, então não será mais que a reprodução de um modelo hospitalar deslocalizado para casa.

Entendemos que a domiciliação de cuidados é particularmente relevante em situações de doença crónica, não apenas devido à natureza clínica da situação, mas também devido ao facto de, frequentemente, se tratar de crianças.

Os cuidados em casa, normalmente, incluem apoio a pessoas independentes ou a pessoas com algum grau de dependência que dele careçam e/ou modificações em casa para melhorar a saúde e a independência (Boland et al., 2017). De forma mais sistematizada, podemos resumir:

- Apoio nos cuidados pessoais, normalmente respondendo às atividades básicas de vida diária como alimentação, banho, lavar o cabelo, vestir-se;
- Apoio nas atividades instrumentais de vida diária como preparar a comida e manutenção doméstica, limpeza, higiene da roupa;
- Cuidados de saúde, os quais podem incluir uma gama diversificada de respostas que podem ir desde o apoio na gestão das doenças crónicas, à reabilitação (quer para recuperar funções quer para retardar a sua perda), aos cuidados inerentes à gestão de uma doença aguda, aos cuidados paliativos, entre outros.

Como facilmente se compreenderá, a prestação de tão diversificada gama de cuidados exige efetiva integração e coordenação, papel que pode e deve ser assumido pelo coordenador de cuidados ou, em alguns casos, pelo cuidador informal.

Nos tempos mais recentes, os cuidados em casa têm vindo a ganhar uma nova dimensão com a ajuda das novas tecnologias de informação e comunicação aplicadas

aos cuidados de saúde. Estas permitirão ter acesso remoto a informação clínica o que permitirá agir por antecipação e proporcionar melhores cuidados à pessoa.

6.7 CONCLUSÃO

Face ao exposto, e perante situações de saúde cuja característica mais marcante é a sua raridade, entendemos não ser adequado propor um percurso de cuidados integrados à pessoa com doença rara. Apesar disso, será de grande utilidade a observância dos princípios que atrás enunciámos, os quais estão também subjacentes a qualquer percurso de cuidados.

Para tanto propomos que, face a uma situação de pessoa com doença rara, se adote de imediato a figura do coordenador de cuidados. Este teria como funções primordiais:

- Gestão do processo de cuidados através da mediação com todos os prestadores de cuidados necessários, quer sejam da área da saúde, social ou outras;
- Adoção do plano individual de cuidados enquanto instrumento garante de integração e continuidade;
- Construção, com o doente e cuidador principal e com os restantes profissionais envolvidos no processo de cuidados, do plano individual de cuidados;
- Assumir a defesa dos direitos (advocacy) das pessoas com doenças raras e seus cuidadores.

Este é o nosso modesto contributo para os cuidados às pessoas com doenças raras, sabendo que a exclusividade da situação de cada uma a torna única e por isso, especial.

BIBLIOGRAFIA:

ACN. (2001). Active Citizenship Network. Retrieved April 19, 2019, from <http://www.activecitizenship.net/about-us.html>

American Nurses Association. (2012). The Value of Nursing Care Coordination The Value of Nursing Care Coordination: Executive Summary. American Nurses Association. Retrieved from <http://www.nursingworld.org/carecoordinationwhitepaper>

Boland, L., Légaré, F., Becerra Perez, M. M., Menear, M., Garvelink, M. M., Mcisaac, D. I., ... Stacey, D. (2017). Impact of home care versus alternative locations of care on elder health outcomes: an overview of systematic reviews. *BMC Geriatrics*, 17(20). <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0395-y>

Comissão Europeia. (2014). *RELATÓRIO DA COMISSÃO AO PARLAMENTO EUROPEU, AO CONSELHO, AO COMITÉ ECONÓMICO E SOCIAL EUROPEU E AO COMITÉ DAS REGIÕES*. Bruxelas. Retrieved from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014DC0548&from=PT>

Conferência Internacional sobre os Cuidados de Saúde Primários. (1978). DECLARAÇÃO DE ALMA-ATA. Alma-Ata. Retrieved from <http://cmdss2011.org/site/wp-content/uploads/2011/07/Declaração-Alma-Ata.pdf>

Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 101/2006 de 6 de junho, 1ª Série Diário da República § (2006). Portugal. Retrieved from http://www.adse.pt/document/Decreto_Lei_101_2006.pdf

Coordenação da Reforma do SNS para a Área dos Cuidados Continuados Integrados. (2016). *Plano de Desenvolvimento da RNCCI - 2016-2019*. Retrieved from <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/02/Plano-de-desenvolvimento-da-RNCCI-2016-2019-Oficial-Anexo-III.pdf>

DGS. (2015). *Plano Nacional de Saúde. Revisão e Extensão a 2020*. Lisboa. Retrieved from <http://www2.insa.pt/sites/INSA/Portugues/ComInf/Noticias/Documents/2015/Junho/PNS-2020.pdf>

DGS. (2016). *RELATÓRIO INTERCALAR SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DA ESTRATÉGIA INTEGRADA PARA AS DOENÇAS RARAS*. Lisboa.

DGS. (2017). *RELATÓRIO INTERCALAR SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO DA ESTRATÉGIA INTEGRADA PARA AS DOENÇAS RARAS*. Lisboa.

Dorling, G., Fountaine, T., McKenna, S., & Suresh, B. (2015). The evidence for integrated care. Retrieved from https://www.mckinsey.com/~media/McKinsey/Industries/Healthcare/Systems_and_Services/Our_Insights/The_evidence_for_integrated_care/The_evidence_for_integrated_care.aspx

Espanha, R., Ávila, P., & Mendes, R. V. (2016). *Literacia em Saúde em Portugal: Relatório Síntese*. Fundação Calouste Gulbenkian. Retrieved from <http://www.gulbenkian.pt>

EURORDIS. (2007). Eurordis-Rare Diseases Europe. Retrieved from www.orpha.net

Farmanova, E., Bonneville, L., & Bouchard, L. (2018). Organizational Health Literacy: Review of Theories, Frameworks, Guides, and Implementation Issues. *INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*, 55, 1–17. <https://doi.org/10.1177/0046958018757848>

Greiner, A. C., Knebel, E. (Editors), & Institute of Medicine. (2003). *Health professions education: a bridge to quality*. (E. Greiner, Ann; Knebel, Ed.), *Quality chasm series*. Washington: The National Academic Press. <https://doi.org/10.1177/2373379915607866>

Guthrie, B., Saultz, J. W., Freeman, G. K., & Haggerty, J. L. (2008). Continuity of care matters. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 337, a867. <https://doi.org/10.1136/bmj.a867>

Haggerty, J. L., Reid, R. J., Freeman, G. K., Starfield, B. H., Adair, C. E., & Mckendry, R. (2003). Continuity of care: a multidisciplinary review. *BMJ*, 327, 1219–1221. Retrieved from www.euro.who.int/AboutWHO/Policy/20010927_5

Health Innovation Network - South London. (n.d.). *What is person-centred care?* London. Retrieved from https://healthinnovationnetwork.com/system/ckeditor_assets/attachments/41/what_is_person-centred_care_and_why_is_it_important.pdf

Institute for Healthcare Improvement. (2013). Institute for Healthcare Improvement: The IHI Triple Aim. Retrieved August 7, 2017, from <http://www.ihl.org/Engage/Initiatives/TripleAim/Pages/default.aspx>

Leichsenring, K., Billings, J., & Nies, H. (2013). *Long-term care in Europe : improving policy and practice*. Palgrave Macmillan.

Lopes, M. J. (2016). Cidadania e Participação: de utente-consumidor a cidadão corresponsável. *RIASE - REVISTA IBERO-AMERICANA DE SAÚDE E ENVELHECIMENTO*, 2(3).

Lopes, M. J. (2018). Forming and Maintaining Interpersonal Relationships. In J. Santos & J. Cutcliffe (Eds.), *European Psychiatric/Mental Health Nursing in the 21st Century. Principles of Specialty Nursing (Under the auspices of the European Specialist Nurses Organisations (ESNO))* (pp. 247–257). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31772-4_19

Ministério da Saúde. Direção Geral da Saúde. (2018). *Informação de apoio à pessoa com doença rara*. Lisboa.

Ministérios da Saúde da Educação e Ciência e da Solidariedade Emprego e Segurança Social. Despacho 2129-B/2015, Diário da República n.º 41/2015, 2º Suplemento, Série II de 2015-02-27 § (2015). Ministérios da Saúde, da Educação e Ciência e da Solidariedade, Emprego e Segurança Social. Retrieved from <https://dre.pt/pesquisa/-/search/66619921/details/normal?l=1>

Ministérios das Finanças, da Saúde e da Solidariedade, E. e S. S. Despacho 10669-A/2015, Pub. L. No. Diário da República n.º 187/2015, 1º Supl. Série II de 2015-09-24, Diário da República n.º 187/2015, 1º Suplemento, Série II de 2015-09-24 27606 (2015). Ministérios das Finanças, da Saúde e da Solidariedade, Emprego e Segurança Social. Retrieved from <https://dre.pt/home/-/dre/70386126/details/maximized>

Ministérios do Trabalho Solidariedade e Segurança Social e Saúde. Portaria n.o 50/2017 de 2 de fevereiro, 1ª série Diário da República § (2017). Portugal. Retrieved from <https://dre.pt/application/file/a/106390686>

MS. (2017). SNS+ Proximidade - Mudança centrada nas pessoas. Lisboa.

OMS, & DGS. (2004). *Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde*. Retrieved from http://www.inr.pt/uploads/docs/cif/CIF_port_2004.pdf

ORPHANET. (2017). Sobre doenças raras. Retrieved April 23, 2019, from <http://www.orpha.net/national/PT-PT/index/sobre-doencas-raras/>

Picker Institute. (2018). Principles of person centred care: Picker. Retrieved December 9, 2018, from <https://www.picker.org/about-us/picker-principles-of-person-centred-care/>

Social Protection Committee and the European Commission. (2014). *Adequate social protection for long-term care needs in an ageing society*. <https://doi.org/10.2767/32352>

Sørensen, K., Van den Broucke, S., Fullam, J., Doyle, G., Pelikan, J., Slonska, Z., & Brand, H. (2012). Health literacy and public health: A systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*, 12(1), 80. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-80>

Valentijn, Pim P.; Schepman, Sanneke M.; Opheij, Wilfrid; Bruijnzeels, M. A. (2013). Understanding integrated care: a comprehensive conceptual framework based on the integrative functions of primary care. *International Journal of Integrated Care*, 13(March), e010. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23687482> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3653278>

WHO. (1986). WHO | The Ottawa Charter for Health Promotion. Retrieved December 9, 2018, from <https://www.who.int/healthpromotion/conferences/previous/ottawa/en/>

WHO. (2005). WHO | The Bangkok Charter for Health Promotion in a Globalized World (11 August 2005). Retrieved December 9, 2018, from https://www.who.int/healthpromotion/conferences/6gchp/bangkok_charter/en/

WHO. (2016). *Integrated care models: an overview*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Retrieved from http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/322475/Integrated-care-models-overview.pdf

WHO. (2018). WHO | Long-term-care systems. Retrieved April 24, 2019, from <https://www.who.int/ageing/long-term-care/en/>

Wittenberg, Y., Kwekkeboom, R., Staaks, J., Verhoeff, A., & de Boer, A. (2018). Informal caregivers' views on the division of responsibilities between themselves and professionals: A scoping review. *Health & Social Care in the Community*, 26(4), e460–e473. <https://doi.org/10.1111/hsc.12529>

A INVESTIGAÇÃO E DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS

C A Fontes Ribeiro

Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental,
Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

A pesquisa básica, translacional e clínica de medicamentos para doenças raras cresce em ritmo acelerado, motivado por várias razões, entre as quais a assistência ou aconselhamento regulamentar, a exclusividade de mercado, taxas regulamentares reduzidas ou a facilitação de financiamento. Os avanços no diagnóstico de doenças raras e na farmacogenómica têm permitido caracterizações mais exatas destas doenças, especialmente aquelas que são monogénicas. Mais de 6.000 doenças raras foram identificadas e muitas têm uma etiologia conhecida (www.ema.europa.eu). Uma doença rara na União Europeia é definida como tendo uma prevalência inferior a 5 por 10.000 pessoas, o que significa um peso significativo para a Sociedade.

Os medicamentos designados órfãos, um termo que descreve os medicamentos usados para tratar doenças raras, têm, como já foi referido, vários incentivos, incluindo diminuição ou ausência do pagamento de taxas para aprovação dos medicamentos pelas entidades regulamentares, facilitação do acesso a financiamento e exclusividade de mercado. Nos últimos anos, mais de 30% dos novos medicamentos aprovados pela FDA ou EMA foram para o tratamento de doenças raras (Sun et al., 2017). Por sua vez, a atividade comercial neste setor foi implementada de modo intensivo, por vezes com modalidades discutíveis. Embora o mercado global de doenças raras seja extenso, o custo do tratamento por doente pode ser muito elevado devido ao número limitado de doentes que sofrem de cada doença rara individual e, principalmente, devido ao custo muito elevado da maioria destas terapêuticas, quase sempre justificado pelo custo enorme da I & D, o que nem sempre é verdade.

Vários fatores têm dificultado o desenvolvimento de terapêuticas para as doenças raras. Por exemplo, a heterogeneidade na fisiopatologia da doença pode causar grandes variações na resposta ao medicamento. Também a progressão de muitas doenças raras é pouco entendida devido aos limitados estudos de história natural, e o número inadequado de doentes selecionados para ensaios clínicos leva frequentemente a resultados sem significância estatística ou de significado estatístico duvidoso. A ausência de biomarcadores para caracterizar e medir a doença também contribui para a ambiguidade dos estudos clínicos de doenças raras.

A heterogeneidade das doenças raras aumenta os desafios enfrentados no desenvolvimento de tratamentos eficazes. Por exemplo, a doença de Niemann-Pick tipo C (NPC) tem mais de 200 mutações missense no gene NPC1 que resultam, porém, num fenótipo semelhante de doença (Runz et al., 2008; Sun et al., 2017); também a ictiose congénita tem mais de 30 subtipos conhecidos com fenótipos clínicos sobrepostos associados a diferentes mutações genéticas (Dunoyer, 2011; Sun et al., 2017). O mesmo medicamento irá inevitavelmente resultar em graus variáveis de eficácia devido às diferentes mutações que estas doenças evidenciam, mesmo que os doentes sejam diagnosticados como tendo a mesma doença. Isto também significa uma oportunidade única para pesquisadores

e clínicos se focarem mais na farmacogenómica.

A falta de estudos da história natural para a maioria das doenças raras em relação às doenças comuns é outro desafio. Contudo, a maior barreira é o número limitado de doentes para as diversas doenças raras, o que dificulta a realização de estudos pré-clínicos e, principalmente, clínicos. Para algumas doenças ultra-raras existem menos de 100 doentes em todo o mundo. A doença de Farber, por exemplo, representa um exemplo extremo, com cerca de 80 doentes relatados em todo o mundo.

Nas doenças raras os ensaios clínicos para medicamentos órfãos são, por vezes, apenas de fase I e II e para alguns medicamentos (medicamentos ultra-órfãos) os estudos apenas consistem em coortes com inclusão de doentes em número reduzido de vários países.

7.1 Desenvolvimento de medicamentos como pequenas moléculas para doenças raras	180
7.1.1 Identificação do alvo	181
7.1.2 Desenvolvimento do ensaio	181
7.1.3 Biblioteca de compostos ou farmácia	183
7.1.4 Rastreamento de alto rendimento (high-throughput screening (HTS))	183
7.1.5 Confirmação de sucesso	184
7.1.6 Otimização de compostos líder (<i>lead compounds</i>)	184
7.1.7 Desenvolvimento pré-clínico de medicamentos	185
7.1.8 Descoberta de medicamentos para doenças com alvos biológicos desconhecidos através de uma abordagem fenotípica	185
7.1.9 Biomarcadores	187
7.1.10 Modelos de doença	188
7.1.10.1 Modelos baseados em células ou linhas celulares	188
7.1.10.2 Modelos de doenças animais	190
7.1.11 Reposicionamento de fármacos	191
7.1.12 Terapias biológicas	193
7.1.12.1 Terapia de substituição enzimática (TSE)	195
7.1.12.2 Outras proteínas humanas recombinantes	196
7.1.12.3 Terapia baseada em células estaminais	196
7.1.12.4 Terapia génica	198
7.1.12.5 Terapia epigenética	202
7.2 Investigação clínica	203
7.2.1 Desafios no recrutamento de doentes	204
7.2.2 Desafios regulatórios	208
7.2.3 Outros desafios	209

7.1 DESENVOLVIMENTO DE MEDICAMENTOS COMO PEQUENAS MOLÉCULAS PARA DOENÇAS RARAS

O processo de desenvolvimento de medicamentos para doenças raras é semelhante ao das doenças comuns, o que requer recursos significativos e dura geralmente 8 a 12 anos. Os fármacos como pequenas moléculas representam aproximadamente 80-90% das terapêuticas comercializadas e apresentam várias vantagens, incluindo estruturas bem definidas, fabricação relativamente fácil, administração oral e, principalmente, perfis não imunogénicos. Além disso, muitos deles podem atravessar a barreira hematoencefálica para alcançar o sistema nervoso central.

O processo de descoberta de medicamentos foi revolucionado nas últimas duas décadas, com a transição de testes baseados em modelos animais de baixo rendimento para alvos moleculares de alto rendimento. O processo moderno de descoberta e desenvolvimento de um fármaco inclui identificação de alvos biológicos, triagem de alta capacidade de bibliotecas de moléculas pequenas, descoberta e otimização dos melhores compostos (*lead optimization*), desenvolvimento pré-clínico, estudos clínicos e registo para aprovação final pela entidade regulamentar (para obtenção da Autorização de Introdução no Mercado, ou AIM). Algumas vezes há o aproveitamento de um fármaco já existente para outra indicação clínica (por exemplo, o cetaconazol é um antifúngico com diminuição do cortisol como reação adversa e foi reaproveitado para tratamento da doença de Cushing) ou o desenvolvimento de um fármaco a partir de uma estrutura química existente.

Após os estudos pré-clínicos, iniciam-se os estudos clínicos de fase I e II, obrigatórios, e quase sempre os de fase III, após o que é pedida a AIM. De referir que devido ao número reduzido de doentes algumas vezes a AIM é pedida apenas com estudos de fase I e II ou em casos limite após estudos de coorte ou estudos de casos. Nestas duas últimas situações, coorte e casos, há evidente fragilidade metodológica, o que significa que a eficácia e a segurança deveria posteriormente serem confirmadas por estudos observacionais ou registo de casos.

7.1.1 Identificação do alvo

Com os avanços da biologia molecular e o recente sucesso na identificação de potenciais alvos genómicos “drogáveis” no genoma humano (Aguero et al., 2008; Sun et al., 2017), a descoberta molecular de fármacos baseada em alvos tornou-se a abordagem predominante. O sequenciamento completo do genoma ou do exoma oferece oportunidades valiosas para identificar as causas das doenças raras; o estudo dos intrões é outra área atual de estudo, já que pode interferir na expressão dos exões. O conhecimento de um alvo proteico, como uma enzima, um recetor, um transportador ou um canal iónico, relacionado com a fisiopatologia da doença, é muito útil para o desenvolvimento de um fármaco que interfira nesse alvo. Abordagens na identificação de alvos, tais como métodos bioquímicos diretos, métodos de interação genética e métodos de inferência computacional foram descritos (Schenone et al., 2013).

7.1.2 Desenvolvimento do ensaio

Uma vez que um alvo biológico na doença seja identificado, um ensaio específico precisa de ser desenvolvido para determinar a atividade terapêutica do fármaco candidato. Existe literatura que orienta esta pesquisa, sendo um recurso útil para cientistas interessados na descoberta de medicamentos para doenças raras. Existem ainda diretrizes para o desenvolvimento de ensaios, triagem de alto rendimento e análises de relacionamento de estrutura com a atividade (SAR), bem como muitas outras áreas relacionadas com o desenvolvimento de medicamentos. Com o desenvolvimento de técnicas de biologia molecular, proteínas recombinantes e linhas celulares manipuladas expressando uma proteína específica, os ensaios *in vitro* tornaram-se ferramentas populares para o rastreamento de compostos. Dois tipos principais de ensaios são considerados para o rastreio de compostos. O primeiro tipo é constituído por estudos bioquímicos, que incluem, por exemplo, medidas de atividade enzimática, interação proteína-proteína e interação proteína-DNA. As proteínas necessárias para estes ensaios podem ser purificadas a partir de tecidos primários ou

expressas utilizando sistemas recombinantes. O outro tipo de estudos é baseado em células, usando-se linhas celulares especialmente concebidas. Por exemplo, ensaios de determinados genes usam geradores de sinal, como luciferase, beta-lactamase e proteína verde fluorescente (GFP), que são tipicamente ligados a um promotor transcricional especial relevante para o alvo da doença. Podem ainda ser medidos fatores transcricionais ativados pelos seus recetores. Os ensaios do segundo mensageiro, tais como os dos recetores acoplados à proteína G e à sua unidade catalítica, são projetados para determinar os níveis de produção intracelular de cAMP, cGMP e/ou Ca⁺⁺ em linhas celulares específicas. Esses ensaios de triagem, geralmente desenvolvidos primeiramente em formato de placa de 96 poços, precisam de ser miniaturizados e otimizados para formatos de placas de 384 ou 1536 poços para a próxima etapa de seleção em larga escala de compostos (Sun et al., 2017). O uso de placas de ensaio de densidade mais alta reduz o consumo de proteínas, células e outros reagentes e aumenta o rendimento desses protocolos. Antes de ser adotado para triagem de compostos em larga escala, um ensaio deve atender a certos critérios para robustez. A fluorescência, a luminescência e a transferência de energia de ressonância de fluorescência resolvida no tempo (TR-FRET) são métodos usados para detecção em ensaios de triagem de alto rendimento. O ensaio TR-FRET combina a tecnologia padrão FRET com medição de fluorescência resolvida no tempo, eliminando a fluorescência de fundo de curta duração dos componentes da amostra, como tampões, proteínas, compostos químicos e lisados celulares (Glickman et al., 2002). Os métodos de detecção de absorvância são menos sensíveis e apresentam variações relativamente grandes; assim, a leitura da absorvância não é recomendada para um ensaio de triagem primária, exceto para projetos de crescimento bacteriano e de fungos, em que a escolha dos ensaios é geralmente extremamente limitada (Sun et al., 2017).

7.1.3 Biblioteca de compostos ou farmacoteca

Outro componente importante no processo de descoberta de novas moléculas é a existência de farmacotecas de moléculas pequenas, também conhecida como biblioteca de compostos. Estas farmacotecas de compostos em empresas farmacêuticas e meios acadêmicos foram montadas a partir de compostos previamente sintetizados internamente, o que pode limitar a diversidade dessas coleções. Nas duas últimas décadas, o tamanho e a diversidade das farmacotecas de compostos químicos comercialmente disponíveis cresceram substancialmente. As triagens primárias de meio milhão a 3 milhões de compostos para identificação e otimização de compostos líder (*lead compound*) para um alvo biológico tornaram-se rotineiras em empresas farmacêuticas, muitas vezes associadas à academia. Muitas vezes esta colaboração não está bem resolvida, já que nem sempre existe posteriormente partilha dos lucros com os novos medicamentos.

7.1.4 Rastreo de alto rendimento (high-throughput screening (HTS))

Uma vez que o ensaio tenha sido desenvolvido e otimizado, é realizada a triagem robótica automatizada de grandes coleções de compostos de pequenas moléculas. Desenvolvida na década de 1990, a triagem de alto rendimento (High-throughput screening) evoluiu de um formato de placa de 96 poços com volumes de reação de 100–200 µl / poço para 384 poços com 20–30 µl / poço e, finalmente, para placas de 1536 poços com apenas 2– 8 µl / poço (Sun et al., 2017). A miniaturização desse processo reduziu os custos com reagentes e tornou o processo mais prático. Plataformas de triagem automatizadas geralmente consistem em equipamento para distribuir proteínas, células, compostos e outros reagentes, incubadoras que fornecem controlo da composição, temperatura e humidade, leitores de placas para detecção de resultados de ensaios, equipamento de automatização e software que integra todos esses componentes juntos. O sistema robótico automatizado aumenta o rendimento da triagem e melhora a qualidade dos dados, reduzindo o erro humano devido ao manuseio repetido de centenas a milhares

de placas de análise. As triagens robóticas foram inicialmente desenvolvidas e usadas em empresas farmacêuticas e foram recentemente adaptadas por pesquisadores acadêmicos em centros de triagem dentro de universidades e institutos de pesquisa. Utilizando o sistema de triagem automatizada, pode-se obter um fluxo de 500.000 a 1 milhão de poços por dia (Sun et al., 2017).

7.1.5 Confirmação de sucesso

Os compostos selecionados são testados em ensaios secundários e terciários para confirmar a sua atividade e seletividade. O mesmo ensaio utilizado no rastreio primário é primeiro utilizado para confirmar a atividade do composto de um modo dependente da concentração, tipicamente utilizando uma amostra de origem independente. Um ensaio semelhante é usualmente utilizado para eliminar os compostos tóxicos, usando concentrações e tempos similares. Um contra-rastreio, tal como uma linha celular simulada transfectada ou uma proteína não alvo, é utilizado para eliminar os compostos não específicos.

Experiências adicionais são usadas para confirmar as atividades encontradas nestes primeiros estudos primários. Todos estes esforços levam à identificação e priorização de relativamente poucos compostos líderes.

7.1.6 Otimização de compostos líder (lead compounds)

Uma vez que os compostos principais tenham sido identificados, a otimização química é um próximo passo importante para o desenvolvimento de fármacos, com o objetivo de melhorar a potência e a seletividade da molécula. O composto líder sofre vários ciclos de extensas modificações da química medicinal para melhorar a sua potência, seletividade, solubilidade em água, farmacocinética (sistema ADME - absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e perfil de toxicidade. A análise quimioinformática auxilia na definição da SAR do composto principal. Nos casos em que a informação estrutural sobre o alvo está disponível, a modelagem computacional da interação entre

um composto líder e o seu alvo molecular pode produzir novas estruturas de compostos químicos com propriedades de ligação melhoradas. Esses compostos projetados racionalmente são sintetizados por químicos ou podem ser obtidos de milhões de compostos comercialmente disponíveis. O composto líder otimizado entra então numa fase de desenvolvimento pré-clínico.

7.1.7 Desenvolvimento pré-clínico de medicamentos

O desenvolvimento pré-clínico envolve uma equipa pluridisciplinar. Inicialmente podem-se realizar estudos *in vitro* com os alvos biológicos, seja usando-se recetores, transportadores ou enzimas ou outras estruturas, calculando-se as constantes de afinidade e o seu efeito. Alguns compostos líderes otimizados são então avaliados quanto à sua farmacocinética em pequenos animais. Modelos animais de doença, se disponíveis, são usados também para confirmar a eficácia do composto e avaliar a toxicidade. A partir destes resultados poder-se-á ainda melhorar ou otimizar ainda mais o composto líder, experimentando-o novamente em estudos *in vitro* e/ou *in vivo*, em modelos animais de doença e em estudos adicionais de toxicologia, antes de entrar em ensaios clínicos. Os objetivos do desenvolvimento pré-clínico de fármacos, principalmente do(s) composto(s) líder(es) são estabelecer a farmacodinamia (com estudos *in vitro* e *in vivo*), a eficácia e segurança do fármaco em modelos animais de doença e caracterizar a sua farmacocinética. A identificação e o desenvolvimento de compostos líder de alta qualidade são fundamentais para aumentar a taxa de sucesso do desenvolvimento de medicamentos nas várias fases dos ensaios clínicos.

7.1.8 Descoberta de medicamentos para doenças com alvos biológicos desconhecidos através de uma abordagem fenotípica

Para uma doença genética com etiologia conhecida e fisiopatologia clara, a descoberta de fármacos baseada em alvos moleculares pode ser realizada como foi antes descrito. No entanto, as etiologias de muitas doenças não são conhecidas, ou, nos casos

de distúrbios genéticos conhecidos, a relação de causa-efeito entre as mutações e a patogênese da doença não é clara. Por exemplo, apenas uma pequena fração de doentes com esclerose lateral amiotrófica (ELA) possui uma base genética para sua doença, e a fisiopatogenia da doença na maioria dos doentes é desconhecida (Kiernan et al., 2011; Sun et al., 2017). Na doença de Huntington, a mutação no gene HTT foi identificada em 1993, mas a função da proteína mutada não é completamente compreendida e a fisiopatologia da doença não é clara, dificultando a identificação de um alvo válido para o desenvolvimento de fármacos. Nesses casos, uma abordagem do tipo de triagem fenotípica é uma estratégia alternativa de descoberta de fármacos. Essa abordagem de triagem fenotípica para a descoberta de fármacos, que também é chamada de farmacologia clássica, permite que a atividade de um fármaco seja determinada sem conhecer o seu mecanismo de ação molecular e o seu alvo biológico (Takenaka 2001). No rastreio fenotípico moderno, utiliza-se uma alteração característica associada à doença (isto é, fenótipo) para desenvolver um ensaio baseado em células ou tecidos. Uma biblioteca química é então pesquisada no ensaio fenotípico para identificar os compostos ativos que melhoram o fenótipo da doença no ensaio baseado em células ou tecidos. Nos ensaios típicos de rastreio fenotípico, os compostos ativos induzirão alterações, tais como a supressão da viabilidade de células cancerosas e organismos microbianos, alterações morfológicas nas células e alterações funcionais nas células, tais como atividade elétrica anormal. Os ensaios de rastreio fenotípico são geralmente fisiologicamente mais relevantes e menos artificiais porque são utilizadas células ou estruturas relevantes para a doença, especificamente células primárias, ou culturas primárias celulares, e ambiente celular nativo. Por sua vez, a otimização dos compostos



Os avanços no diagnóstico de doenças raras e na farmacogenômica têm permitido caracterizações mais exatas destas doenças.

líder obtidos na triagem fenotípica pode ser difícil, uma vez que o alvo molecular é desconhecido. Apesar dessa desvantagem,

muitos novos compostos foram descobertos e desenvolvidos por avaliações fenotípicas nos últimos anos. Uma revisão recente descreveu cerca de 50 fármacos anti-oncológicos aprovados pela FDA entre 1999 e 2013. Quatro deles (lenalidomida, pomalidomida, romidepsina e vorinostat) foram descobertos e desenvolvidos inteiramente através do uso da abordagem de triagem fenotípica com alvos biológicos desconhecidos, enquanto em catorze houve uma contribuição importante da abordagem fenotípica durante o desenvolvimento (Moffat et al., 2014).

Portanto, a triagem fenotípica é uma estratégia útil para o desenvolvimento de novos medicamentos.

7.1.9 Biomarcadores

“Um biomarcador é uma característica definida que é medida como um indicador de processos biológicos normais, processos patogênicos ou respostas a uma exposição ou intervenção, incluindo intervenções terapêuticas” (FDA). Os biomarcadores são uma ferramenta útil e de interesse crescente para o desenvolvimento de medicamentos para qualquer doença, incluindo as doenças raras. Os biomarcadores podem ser categorizados em quatro tipos: biomarcadores de substituição, farmacodinâmicos, preditivos e prognósticos. A identificação de biomarcadores apropriados pode melhorar o desenvolvimento de medicamentos em estudos clínicos e fornecer informações quantitativas para a terapia medicamentosa, levando à redução do tempo e amostras menores para os ensaios clínicos. Como substituição dos outcomes finais clínicos, os biomarcadores são frequentemente usados para prever e medir os resultados de saúde e para ajudar nas decisões clínicas e regulatórias; são quase sempre *endpoints* surrogados ou sobrerrogados.

O desenvolvimento e a validação de biomarcadores não são empreendimentos triviais, mesmo para doenças comuns. O esforço para o desenvolvimento de biomarcadores é particularmente necessário para o desenvolvimento clínico de medicamentos para doenças raras, porque os biomarcadores podem ser usados para avaliar as respostas

do fármaco que de outra forma são difíceis de monitorizar ou medir. O tempo e a energia necessários para validar biomarcadores exigem muitas vezes uma abordagem do tipo consórcio.

Devido à pequena população de doentes associada a cada doença rara, os *endpoints* finais de ensaios clínicos convencionais muitas vezes não são apropriados ou são de obtenção muito demorada. Os biomarcadores podem orientar a seleção da dose e monitorizar a eficácia do medicamento. Os biomarcadores, que podem servir como *endpoints* ou *outcomes*, primários ou secundários, podem reduzir o tempo necessário para concluir os ensaios clínicos, permitir tamanhos de amostra menores, continuando os resultados a serem estatisticamente significativos. Outra consequência é a diminuição dos custos da investigação. Os biomarcadores também podem fornecer informações valiosas que podem reduzir a incerteza nas decisões regulatórias. Por exemplo, a acumulação da globotriaosilceramida (Gb3) foi evidenciada em doentes com doença de Fabry em vários tecidos e órgãos, como o rim (Whitfield et al., 2005). Verificou-se que os níveis urinários de Gb3 se correlacionam bem com a função renal e podem ser usados como um biomarcador para avaliar a eficácia de novos fármacos (Whitfield et al., 2005).

7.1.10 Modelos de doença

Os modelos de doença oferecem grandes oportunidades para o estudo do fenótipo de doenças raras, para a identificação de alvos biológicos de fármacos e para a avaliação da eficácia e toxicidade do medicamento. Podem ser modelos *in vitro*, com células ou linhas celulares, e modelos animais, *in vivo*.

7.1.10.1 Modelos baseados em células ou linhas celulares

Modelos baseados em células usualmente utilizam culturas celulares humanas primárias, linhas celulares imortalizadas (primárias ou manipuladas) ou, mais recentemente, células específicas diferenciadas das células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs), derivadas de células humanas normais ou doentes. Por exemplo, células epiteliais

brônquicas primárias foram usadas em estudos de eletrofisiologia para fibrose cística (Neuberger et al., 2011). Células reprogramadas do tecido pulmonar normal e tumoral em doentes com papilomatose da via respiratória foram usadas para testes de viabilidade celular para avaliar a citotoxicidade (Yuan et al., 2012). Uma linha de células clonais derivadas do feocromocitoma da medula adrenal de rato (células PC12), que expressa o gene da huntingtina modificada, foi utilizada para a deteção de agregados proteicos (GFP) alvo para identificar pequenas moléculas (Titus et al. 2012). Linhas de células desenvolvidas por biotecnologia ou células primárias imortalizadas são usadas em triagem primária para identificar compostos líder em grande parte porque são mais acessíveis e podem ser rapidamente expandidos para grandes quantidades para ensaios de alto rendimento. No entanto, células humanas primárias e células obtidas de doentes são mais relevantes fisiopatologicamente como modelos. Muitos pesquisadores confiam em estudos *in vitro* para testar o potencial dos fármacos. Um modelo padrão atualmente utilizado por empresas farmacêuticas e na academia utiliza fibroblastos isolados da pele de doentes, que são modificados. No entanto, a disponibilidade limitada de células primárias impediu a sua ampla aplicação na descoberta de medicamentos.

Existem ainda os modelos de doença usando iPSC, já que as iPSCs específicas de doentes representam um tipo promissor de novo modelo de doença, especialmente para doenças genéticas humanas. Nos últimos anos, devido ao rápido desenvolvimento das tecnologias iPSC, avanços significativos foram feitos na área de modelos de doenças derivadas de células estaminais. A viabilidade de gerar iPSCs a partir de células da pele de um doente, sangue, adipócitos ou outras células acessíveis permite o estabelecimento de modelos de doenças que têm melhor relevância fisiopatológica para doenças humanas do que as linhas celulares tradicionais (Ebert e Svendsen 2010). As iPSCs derivadas de doentes específicos são capazes de autorrenovação ou diferenciação em células progenitoras expansíveis que podem ser ainda mais diferenciadas em muitos tipos de células maduras, como cardiomiócitos e hepatócitos, para triagens de fármacos (Ebert e Svendsen 2010; Eglen e Reisine, 2011). Em 2012, as iPSCs de disautonomia familiar foram rastreadas contra 6.912 compostos de moléculas

pequenas para fármacos candidatos. Constatou-se que uma pequena molécula induz a transcrição do gene da disautonomia familiar (IKBKAP) e resgata a expressão da proteína IKAP (Lee et al., 2012). Outro exemplo é o rápido avanço da retigabina em ensaios clínicos após a descoberta de seu efeito no modelo da doença usando iPSCs de doentes com esclerose lateral amiotrófica (Sun et al., 2017).

7.1.10.2 Modelos de doenças animais

Embora os modelos celulares tenham sido utilizados no desenvolvimento de medicamentos para o tratamento de doenças raras, os dados derivados desses modelos são geralmente insuficientes para pedir uma AIM. De forma semelhante ao desenvolvimento de medicamentos para doenças comuns, estudos pré-clínicos de medicamentos candidatos para tratamento de doenças raras devem elucidar em detalhe as propriedades do fármaco candidato, incluindo toxicologia, farmacocinética, farmacodinâmica e dosagem. Tais estudos são tipicamente conduzidos em animais, particularmente devido ao número muito limitado de doentes em ensaios clínicos. Na fase pré-clínica, é importante realizar estudos de prova de conceito e estabelecer uma farmacocinética sólida e caracterizar as propriedades farmacodinâmicas, antes de investigar exaustivamente um candidato a fármaco em modelos animais de doenças raras, que são difíceis de desenvolver e de custo elevado. Avanços tecnológicos recentes podem ajudar a medir as interações dos medicamentos com os alvos biológicos. Em comparação com os modelos baseados em células, é muito mais difícil desenvolver modelos animais relevantes para a doença devido ao longo tempo de espera e ao conhecimento necessário para gerá-los (Vaquer et al., 2013). Os animais têm muitas doenças genéticas que ocorrem naturalmente, incluindo cânceres raros, pelo que podem ser utilizados para avaliação *in vivo* da eficácia do fármaco. Para outras alterações ou doenças que não ocorrem naturalmente em animais, várias técnicas podem ser usadas para gerar modelos animais apropriados (Vaquer et al., 2013), como no caso da doença de Huntington (macaco) e da fibrose cística (porco) (Wolfe, 2009). No entanto, muitas

doenças genéticas raras ainda não possuem os modelos animais apropriados.

Manipulações genéticas são usadas para criar modelos animais, nomeadamente no murganho. Genes específicos são modificados para refletir a fisiopatologia da doença. Esta é a abordagem fundamental para o estudo da genética e bioquímica de doenças raras, embora seja cara e demorada. Avanços recentes na tecnologia de edição genética, como o CRISPR/Cas9, podem ter o potencial de melhorar significativamente o processo (Dow 2015). O CRISPR / Cas9 é uma ferramenta de edição do genoma, dirigida por ARN, que permite que os pesquisadores façam knockout de genes, knockin de SNPs, inserções e deleções, em linhas de células e animais. O CRISPR/Cas9 foi usado para gerar modelos de animais de doenças neurodegenerativas, para melhor mimetizar a progressão da doença humana (Tu et al., 2015).

7.1.11 Reposicionamento de fármacos

O reaproveitamento de fármacos, também conhecido como reposicionamento de fármacos, é a identificação e uso de medicamentos já aprovados para outras indicações clínicas para tratamento de novas doenças. O reaproveitamento de fármacos visa descobrir rapidamente novas indicações testando conjuntos de medicamentos aprovados. O procedimento é semelhante ao que foi mencionado acima, exceto pelo uso de conjuntos de medicamentos aprovados em vez de uma grande e diversificada coleção ou conjunto de compostos. Para doenças raras, a triagem de reutilização de fármacos emergiu como uma abordagem alternativa eficaz para a rápida identificação de novos compostos terapêuticos. O reaproveitamento de fármacos poderá aumentar e acelerar a identificação de candidatos a medicamentos eficazes. O reposicionamento de medicamentos já aprovados pela EMA e/ou FDA oferece vários benefícios em relação ao processo clássico de desenvolvimento de novos medicamentos, descrito acima. Esses compostos de medicamentos aprovados foram já usados em doentes, e sua toxicidade e segurança estão geralmente bem estabelecidas. Uma vez que uma nova indicação tenha sido identificada para um medicamento aprovado, a molécula pode

ser posteriormente avaliada em ensaios clínicos rapidamente, sem desenvolvimento pré-clínico prolongado. Além disso, como os alvos para muitos desses fármacos são conhecidos, a atividade identificada para esses compostos (como inibição da cinase ou da protease) em uma nova doença pode ajudar a identificar um novo alvo ou abordagem terapêutica para essa doença.

Um exemplo interessante de reaproveitamento de fármacos é o caso do sildenafil, que foi inicialmente estudado para o tratamento da hipertensão arterial e da angina pectoris na década de 1980. Em 1998 foi reaproveitado para o tratamento da disfunção erétil e, em 2005, foi aprovado como medicamento órfão para o tratamento da hipertensão arterial pulmonal, embora com outro nome comercial. Também se verificou que o vorinostat, um fármaco órfão para o linfoma cutâneo de células T, foi depois identificado como um inibidor de largo espectro da histona desacetilase (Marks and Breslow, 2007), estando agora sob investigação para o tratamento de glioblastoma multiforme e cancro do pulmão de não-pequenas células (Sun et al., 2017). Em 2014, Eggan et al. descobriram um determinado fenótipo a nível dos canais de potássio em células (iPSCs e neurónios motores diferenciados derivados de doentes com ELA (Wainger et al., 2014). Um anticonvulsivante aprovado, a retigabina, foi então usado para corrigir o fenótipo e melhorar a sobrevivência *in vitro* de neurónios motores derivados de doentes. Como a retigabina é um medicamento aprovado, um ensaio clínico de fase II da retigabina na ELA foi iniciado rapidamente em 2015.

Os recursos necessários para o desenvolvimento de novos medicamentos para as cerca de 6.000 doenças raras são tão elevados que demoraria centenas de anos para desenvolver terapias eficazes para todas as doenças raras, usando o método clássico de desenvolvimento de medicamentos. Abordar várias doenças raras que compartilham uma etiologia molecular comum é especialmente atraente, pois a maioria das doenças raras tem uma causa genética subjacente (Sun et al., 2017). Assim, o reaproveitamento de fármacos para uma variedade de doenças raras que compartilham uma etiologia molecular comum acelerará a descoberta de medicamentos para essas condições.

7.1.12 Terapias biológicas

Nos últimos anos, as terapias biológicas têm crescido em importância como terapêutica eficaz para muitas doenças. Os produtos biológicos incluem vacinas, produtos do sangue, tecidos, células, terapias génicas, microARN e iARN e proteínas recombinantes (enzimas, anticorpos e outros peptídeos). A descoberta e o desenvolvimento de produtos biológicos são diferentes dos medicamentos pequenas moléculas descritos acima. Em contraste com fármacos pequenas moléculas, que são quimicamente sintetizados e têm estruturas conhecidas e bem definidas, a maioria dos produtos biológicos são produtos complexos sem estruturas muito bem definidas. Eles podem ser isolados ou formados a partir de muitas fontes naturais, incluindo tecidos humanos, animais ou microorganismos, usando métodos avançados de biotecnologia. Acredita-se frequentemente que os produtos biológicos representam os produtos mais inovadores da pesquisa biomédica e podem fornecer as terapias mais eficazes para o tratamento de doenças raras que não possuem terapêutica aprovada, o que nem sempre é verdade. Além das terapias de substituição enzimática, anticorpos e outras proteínas com propriedades moduladoras da doença, a categoria biológica inclui outras novas terapias, como o uso de terapia génica, usando o gene de interesse e vetores, para corrigir mutações de doenças associadas ao fenótipo, ou para produzir proteínas que interfiram na fisiopatologia da doença.

Embora o mercado global de doenças raras seja extenso, o custo do tratamento por doente pode ser muito elevado devido ao número limitado de doentes que sofrem de cada doença rara individual e, principalmente, devido ao custo muito elevado da maioria destas terapêuticas.

Se uma doença rara é causada pela deficiência de uma proteína, essa proteína, isolada de um animal ou produzida de forma recombinante em células ou microrganismos, pode potencialmente ser administrada ao doente como uma terapia de substituição. Outro modo de a produzir será a introdução de um gene no organismo, que depois de transcrito e traduzido, leva à síntese da proteína em falta. A produção de tais proteínas pode ser muito difícil devido às modificações pós-transcricionais tipicamente empregues nas células humanas, que são difíceis de reproduzir durante a produção em cultura de células não humanas. Enzimas lisossômicas, por exemplo, requerem glicosilação da proteína; esta modificação é crítica para a ligação a recetores específicos da célula. Se a ligação não estiver correta, as enzimas lisossomais não serão absorvidas pelas células. Muitas dessas modificações são realizadas por tipos específicos de células. Outro fator importante a considerar são as condições assépticas que devem ser mantidas na fabricação desses produtos, geralmente em biorreatores, pois o processo é mais suscetível à contaminação microbiana, em contraste com os processos utilizados na produção de fármacos pequenas moléculas onde o uso de solventes orgânicos impede a colonização.

Além disso, muitas doenças raras afetam o cérebro e o sistema nervoso central (SNC). Os produtos biológicos geralmente não atravessam a barreira hematoencefálica e, portanto, são ineficazes para as doenças, os sintomas e os sinais do SNC. A injeção intracerebroventricular ou intratecal, apesar dos seus riscos, pode oferecer uma via alternativa de administração para alguns produtos biológicos. Evidentemente que uma alternativa é tentar conseguir uma molécula, geralmente pequena, que consiga atravessar a barreira hematoencefálica. Apesar dessas limitações, os medicamentos biológicos emergiram como uma promissora geração de abordagens para o desenvolvimento terapêutico porque eles têm o potencial de corrigir a fisiopatologia subjacente, substituindo a função da proteína (terapia de substituição de enzima / proteína), prevenindo doenças (agindo como vacinas), corrigindo permanentemente a doença (pretensão da terapia génica), ou aumentando o poder do sistema imunológico

(imunoterapia). Exemplos deste tipo de terapêuticas incluem a administração de fatores da coagulação humanos (por exemplo, fator VIII na hemofilia, vacinas para prevenir doenças, nomeadamente as virais, e anticorpos monoclonais para terapia de numerosas doenças).

7.1.12.1 Terapia de substituição enzimática (TSE)

A TSE é considerada uma pedra angular no tratamento de doenças raras. Já foi aprovada para doenças lisossômicas - doença de Gaucher tipo 1, doença de Fabry, mucopolissacaridose tipo 1, 2, 4a (síndrome de Morquio) e 6, doença de Pompe e deficiência de lipase ácida lisossomal. A TSE também tem sido usada para o tratamento de uma forma de imunodeficiência, deficiência de adenosina deaminase (ADA), e outras doenças. O desenvolvimento da terapia de reposição enzimática começa com pesquisas em pequena escala que produzem proteínas recombinantes por leveduras, bactérias, plantas e células de mamífero. Em seguida, a proteína líder é otimizada, bem como a sua produção, seguindo-se o seu desenvolvimento pré-clínico, que inclui estudos de imunogenicidade. A TSE requer geralmente a administração intravenosa da proteína em intervalos frequentes devido à semivida relativamente curta das enzimas em circulação, o que não será de esperar numa medicação crónica, tornando-a de difícil administração nos doentes - por exemplo, a agalsidase beta (Fabrazyme®) foi aprovada para o tratamento da doença de Fabry, desde 2001, por via intravenosa a cada duas semanas, e tem sido eficaz na melhoria das complicações cardíacas e renais na doença de Fabry na fase inicial, diminuindo a dor e melhorando a qualidade de vida. No entanto, o uso a longo prazo desta TSE na doença de Fabry avançada não impediu a progressão para falência de órgãos e morte (Weidemann et al., 2013). Além disso, alguns doentes desenvolveram respostas imunes às enzimas recombinantes infundidas. A semivida algo curta das enzimas e a necessidade da administração repetida de grandes quantidades de enzimas tornam a TSE muito dispendiosa. Portanto, outras terapias ainda são necessárias para melhor controlo da doença de Fabry.

7.1.12.2 Outras proteínas humanas recombinantes

A hemofilia A é um distúrbio genético em que o sangue não coagula normalmente devido à deficiência do fator VIII. Vários produtos de fator VIII recombinante foram aprovados para o tratamento da hemofilia A. A principal limitação dessas proteínas recombinantes é sua semivida curta (8 a 12 horas para o fator VIII), tornando necessárias administrações repetidas. Uma séria desvantagem desta e de outras terapias de substituição é o desenvolvimento de anticorpos dirigidos contra as proteínas infundidas, o que reduz a eficácia do tratamento. Uma estratégia para prevenir a formação de anticorpos é projetar proteínas geneticamente modificadas para melhor adequar as proteínas nativas e realizar a infusão intravenosa muito lentamente, a fim de minimizar as reações imunológicas. Outro modo é desenvolver imunidade contra estes anticorpos que rejeitam a proteína administrada, como já acontece na hemofilia A.

7.1.2.3 Terapia baseada em células estaminais

A terapia baseada em células estaminais tem sido algo confinada ao transplante de medula óssea, seja da própria pessoa (autotransplante) ou de outra pessoa imunologicamente compatível (alotransplante), para diferenciar células estaminais hematopoiéticas nas células de interesse. As terapias baseadas em células estaminais estão agora sob investigação para uma gama diversificada de doenças raras, incluindo doenças neurológicas degenerativas como a doença de Krabbe, anemia de Fanconi e doenças de armazenamento metabólico como as mucopolissacaridoses (Sun et al., 2017). Desde a descoberta das iPSCs em 2006, a terapia baseada em células passou para uma nova era, oferecendo a oportunidade de correção a longo prazo. No entanto, se forem usadas células não aparentadas, o transplante de medula óssea pode causar problemas graves, como ineficácia, rejeição do transplante, doença do enxerto versus hospedeiro, infecções graves devido à supressão imunológica que acompanha o transplante, e morte. Estratégias para reduzir ou eliminar esses efeitos colaterais estão a ser desenvolvidas.

Derivadas do mesoderma, as células estaminais hematopoiéticas estão localizadas na medula óssea vermelha. Além da medula óssea, o sangue do cordão umbilical é outra fonte de células estaminais hematopoiéticas. O sangue do cordão umbilical é colhido da placenta no parto quando o cordão umbilical é cortado. As células do sangue do cordão são então isoladas, processadas e armazenadas em um banco de sangue do cordão umbilical para uso futuro. Tem havido claro exagero na hipertrofia das vantagens destas células estaminais, aproveitando-se de um momento sensível dos pais. O transplante de células estaminais hematopoiéticas tem sido utilizado para tratar muitas doenças genéticas, incluindo doenças de armazenamento lisossomal, e doenças hematológicas. Recentes avanços na tecnologia iPSC permitiram a conversão de células de doentes, como adipócitos, fibroblastos da pele e monócitos do sangue periférico em iPSCs. Uma vez expandida, a iPSC pode então ser ainda mais diferenciada em células maduras, reduzindo assim os efeitos adversos da terapia baseada em células estaminais usando um enxerto autólogo. No entanto, o desenvolvimento de cada produto celular é diferente para cada doença e os procedimentos ainda não estão padronizados. Além disso, o processo de geração, escalonamento e diferenciação de iPSC pode levar vários meses e está atualmente associado a baixo rendimento, alta variabilidade e custos muito altos. Em 2014, Takahashi et al. lideraram o primeiro estudo clínico da iPSC no Japão. O primeiro doente foi transplantado com as suas próprias células epiteliais derivadas de iPSCs para o tratamento da degeneração macular relacionada com a idade (Garber 2015). Embora esta doente não tenha sofrido efeitos adversos graves, a equipa decidiu suspender o ensaio clínico devido à identificação de mutações nas iPSCs de um segundo doente. As mutações identificadas nos iPSCs do segundo doente incluiu três SNIPs e três variantes do número de cópias que não estavam presentes nos fibroblastos originais do doente. Mutações, alterações cromossômicas e epigenéticas são frequentemente adquiridas por iPSCs em cultura (Pera, 2011). Não está totalmente claro se as mutações foram causadas pelo processo de reprogramação. Estas complicações apoiam a padronização dos protocolos de derivação, caracterização e diferenciação de células estaminais. Apesar

das limitações atuais, as terapias baseadas em células (terapia celular) são promissoras para doenças raras, e foram iniciados ensaios clínicos.

Existem várias vantagens do uso de iPSCs na terapia celular. Em primeiro lugar, as iPSCs podem ser produzidas em virtualmente qualquer quantidade e subsequentemente diferenciadas para qualquer tipo de célula *in vitro* em comparação com a disponibilidade limitada dos outros tipos de células utilizados na terapia celular. Em segundo lugar, as iPSCs fornecem células autólogas, o que nega a necessidade de encontrar um dador de células com HLA compatível e a necessidade de imunossupressão. No entanto, muitos obstáculos devem ser superados antes que a terapia celular baseada em iPSCs possa ser usada em humanos, incluindo os desafios da diferenciação para muitos tipos de tecidos maduros, tempos curtos de sobrevivência *in vivo* após a injeção das células, baixa integração no tecido hospedeiro *in vivo*, e altos custos. Além disso, a integridade genética e a estabilidade da iPSC devem ser melhor controladas, um problema que contribuiu para a suspensão do primeiro ensaio clínico de iPSC com base em células diferenciadas das iPSCs (Sun et al., 2017).

Um outro campo de estudo, de certo modo relacionado com a terapia celular, é a colheita de sangue, processamento de células em laboratório e administração das células programadas, como já está a ser feito com linfócitos para tratar leucemias linfoblásticas ou mieloblásticas (terapia CAR-T).

7.12.4 Terapia génica

A terapia genética significa a inserção de um gene que funciona normalmente nas células do doente para substituir um gene mutante ou ausente, a fim de tratar uma doença específica; também pode significar a inserção de um gene que depois de transcrito e traduzido produz uma proteína contra a qual o organismo reage, como vacina, ou que pode anular alguma função indesejável do organismo. Assim, a terapia genética é útil para o tratamento de doenças genéticas, nomeadamente as causadas por mutações com perda de função em um único gene. Atualmente, a falta de métodos seguros e eficazes

para entregar permanentemente um gene e mantê-lo expresso em níveis adequados nos doentes impede a aplicação generalizada de terapia génica para o tratamento de doenças genéticas. A eficácia da transferência de genes é tipicamente limitada pela entrega insuficiente ao tecido alvo, resposta imunitária negativa (autoanticorpo) e ao tratamento e perda do efeito terapêutico ao longo do tempo (Fontes Ribeiro, 2014). O vírus adeno-associado (AAV) é o vetor mais comumente usado para a entrega de genes na terapia génica, embora possam ser usados outros vírus como o retrovírus ou material não viral, como os lipossomas. Para fornecer ácidos nucleicos em núcleos de células, várias barreiras devem ser superadas. As barreiras extracelulares incluem inativação por degradação enzimática e reconhecimento pelo sistema reticuloendotelial. Depois que os genes penetram na membrana celular, eles encontram muitas barreiras intracelulares. A maioria do material genético é internalizado através da endocitose. Uma das estratégias usadas para evitar o aprisionamento endossomal é o desenvolvimento de portadores que libertem de modo adequado a carga de ácido nucleico no citoplasma para depois atravessarem a membrana nuclear para o núcleo e se integrarem no cromossoma. O transporte nuclear é muitas vezes uma barreira para os ácidos nucleicos maiores, como o ADN plasmídico.

Como o ADN nu (*naked*) não oferece boa eficácia terapêutica devido à degradação prematura, má captação celular e baixa expressão proteica, são necessários portadores ou vetores especiais. Geralmente são usados dois tipos de vetores ou transportadores na terapia genética (Fontes Ribeiro, 2014), não virais e virais.

Os transportadores não virais de entrega de genes incluem sistemas mediados por lipocomplexos (lipossomas ou vesículas fosfolipídicas), por polímeros, por dendrímeros (moléculas repetidamente ramificadas) e por estruturas finas de carbono. As vantagens dos vetores não-virais incluem baixa imunogenicidade, baixo custo, capacidade de fornecer ADN de grande tamanho, falta de incorporação nos cromossomas do hospedeiro e menor risco de mutação em comparação com portadores ou vetores virais. Polímeros hidrofílicos como o polietilenoglicol (PEG) foram conjugados a

transportadores não-virais para diminuir a captação de pelo retículo-endoplasmático e aumentar o tempo de circulação no sangue. No entanto, a eficiência de entrega de genes por este método não viral precisa de ser melhorada.



A maior barreira é o número limitado de doentes para as diversas doenças raras, o que dificulta a realização de estudos pré-clínicos e, principalmente, clínicos.

O segundo método utiliza vetores virais. Os vírus oferecem uma abordagem promissora para entregar genes. Os mecanismos naturais de infecção e transdução

nos vírus são muito eficientes, sendo necessárias duas ou três ordens de grandeza de ADN, em comparação com portadores não-virais de eficácia similar (Ragusa et al., 2007). Os adenovírus ou portadores de AAV são atualmente razoáveis escolhas para portadores de entrega de genes porque os genes entregues não são integrados nos cromossomas do hospedeiro. Apesar das melhorias, os adenovírus com material genético têm curta duração de expressão e imunogenicidade. Estes vetores virais desencadeiam assim uma resposta imune moderada, atuam numa ampla gama de tipos de células, não são patogénicos em humanos (têm a sua virulência muito atenuada ou abolida) e fornecem uma expressão génica significativamente mais longa. Os AAVs possuem diferentes sorotipos baseados na sequência de aminoácidos das proteínas da cápside, o que confere diferentes tropismos para diferentes órgãos (Mason et al., 2015), uma propriedade que pode ajudar a reduzir os efeitos fora do alvo. Porém, os AAVs normalmente podem carregar apenas 4,7 kb de DNA, dificultando muito a entrega de um gene que codifica proteínas maiores. Para superar esta limitação, foi demonstrado que um gene grande pode ser fragmentado em pedaços menores, cada um transportado pelo seu próprio vetor AAV e coadministrado, embora tais modificações aumentem a complexidade no sistema resultante. Outra técnica consiste em alargar a cápside. As desvantagens dos transportadores virais incluem o alto custo e uma resposta imune às

proteínas da cápside viral. As reações adversas relatadas em ensaios clínicos usando portadores virais incluem uma resposta imune massiva e descontrolada e a indução de linfomas (Sun et al., 2017). Como alguns doentes podem ter anticorpos neutralizantes preexistentes contra a proteína específica da cápside viral devido à exposição prévia ao vírus na comunidade, os indivíduos candidatos a terapia génica mediada por vetores virais precisam de ser rastreados para determinar o status de anticorpos neutralizantes na linha de base. Além disso, uma vez que um doente tenha recebido um produto de terapia génica através de um vetor viral, ele não será mais capaz de receber doses adicionais do produto ou de outras terapias usando o mesmo vetor devido à inevitável indução de anticorpos neutralizantes, o que é uma limitação a longo prazo da terapia génica.

Outra questão na terapia génica é a entrega de genes através da barreira hematoencefálica (BHE) ao SNC. Neste contexto, injeções intracranianas de vetores virais têm sido usadas para tratar doenças neuronais, como a deficiência de descarboxilase dos aminoácidos aromáticos (AADC) (Kumar et al., 2016). Embora tenha sido relatado que alguns sorotipos AAV (por exemplo, AAV9) podem atravessar a BHE para entregar genes para o SNC (Rastall e Amalfitano; 2015), novos métodos ainda são necessários para aumentar a eficiência de entrega dos genes para o cérebro e simplificar a entrega de genes.

O desafio de expressar quantidades suficientes de proteínas funcionais no tecido alvo ainda permanece. Por exemplo, a injeção do gene do fator IX (FIX) em doentes com hemofilia B usando um vetor AAV recombinante teve sucesso na produção de FIX nesses doentes, mas a eficácia foi prejudicada pela retenção transgénica no espaço extracelular do músculo esquelético, limitando a expressão de FIX no plasma a 1% (Manno et al., 2003). Nathwani et al. relataram a primeira terapia génica bem-sucedida inequívoca para hemofilia B usando um vetor AAV, demonstrando expressão de proteína transgénica estável e segura (expressão de FIX no plasma de 1,4% a 7,2% após 3 anos de acompanhamento) (Nathwani et al., 2014).

Existe um esforço contínuo para melhorar a plataforma global de terapia génica, em particular o uso de tecnologias de edição de genes, incluindo diversos tipos de nucleases, e, mais recentemente, o CRISPR. É um campo em rápida evolução. Recentemente, alguns distúrbios raros foram corrigidos pela edição dos genes mutados nas células estaminais hematopoiéticas do doente e o retorno dessas células editadas ao doente. Esta abordagem foi bem-sucedida no tratamento da imunodeficiência combinada severa ligada ao cromossoma X, mas o estudo foi interrompido devido a um evento adverso grave (transformação maligna de linfócitos em vários dos doentes tratados) (Hacein-Bey-Abina et al., 2010).

A terapia génica não tem tido o sucesso que se previa e quase não existem terapêuticas estabelecidas para doenças raras. Em 2011, a EMA rejeitou o Glybera® (alipogene tiparvovec ou AAV1-LPL) para o tratamento da deficiência de lipoproteína lipase (LPL) devido à falta de um benefício duradouro consistente nos doentes. Notavelmente, uma versão diferente do vetor AAV expressando LPL foi aprovada pela EMA em 2012 para o tratamento da deficiência de LPL. Recentemente, a EMA aprovou a segunda terapia génica para o tratamento da ADA-SCID (Mullard, 2016). O rápido avanço nas tecnologias de edição de genoma abre a possibilidade de inativar genes alvo ou inserir genes terapêuticos no genoma sem o uso de vetores virais. No entanto, potenciais efeitos adversos de nucleases modificadas e potenciadores transcricionais virais continuam ser um risco elevado para estas terapias.

7.12.5 Terapia epigenética

Outro campo de desenvolvimento de terapias para doenças raras é a nível da epigenética. Evidentemente que a genómica, ou o estudo dos genes, é muito importante para o desenvolvimento de novos fármacos para as doenças raras. Todavia, a sinalização do gene pode ser modificada, como, por exemplo, através de pequenos segmentos de ARN – micro ARN (miR) ou ARN de interferência -, ou através de modificações químicas a nível do ARN ou das histonas. Neste momento já existem miR para algumas doenças

raras como a paramiloidose familiar e o glioblastoma (miR10b) (Christopher et al., 2016), estando em desenvolvimento muitos outros.

7.2 INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A investigação clínica em doenças raras enfrenta desafios evidentes, como a sua prevalência muito ou excecionalmente baixa, heterogeneidade etiotrópica e diagnóstica, com a consequente dificuldade na seleção e recrutamento de doentes, gravidade diversa da doença, desconhecimento da história natural da doença e altas taxas de atrito durante as fases clínicas. A dificuldade de investigação conduziu à implementação de estratégias facilitadoras de pesquisa em medicamentos órfãos entre as quais o estabelecimento de incentivos para investigação sobre doenças raras, tanto nos EUA como na União Europeia (por exemplo, assistência no protocolo de estudo, exclusividade de marketing e taxas de licenciamento reduzidas). Além disso, incentivos públicos, facilitação do financiamento e processos administrativos mais rápidos tornaram o desenvolvimento de medicamentos órfãos mais viável. Por outro lado, novos métodos de pesquisa foram desenvolvidos, ou aproveitados os existentes, para estudar os resultados em saúde, usando, por exemplo, dados observacionais.

Diferenças significativas entre os estudos intervencionais em doenças raras versus doenças não raras têm sido relatadas, particularmente em relação ao registo, ao desenho do estudo, e aos procedimentos de ocultação, controlo e randomização (Fonseca et al., 2019). De facto, ensaios clínicos com medicamentos órfãos apresentam vários desafios em relação à conceção e execução do estudo, particularmente devido à falta ou compreensão incompleta da história natural da doença e respetivo fenótipo, bastante variável, e curso clínico. Assim, uma melhor compreensão e diagnóstico da história natural da doença melhorará o desenho do estudo, particularmente em termos de estratificação da gravidade da doença, como, por exemplo, o desenvolvimento de medicamentos para a terapêutica do cancro, que têm eficácia e riscos diferentes consoante o estadió de progressão do tumor (terapia neoadjuvante ou adjuvante, ou

paliativa), e a existência ou não de determinados biomarcadores (resposta diferente consoante a presença ou não de positividade para o HER2 ou da mutação para o recetor do EGF (EGFR+)). A investigação e desenvolvimento de terapêuticas antineoplásicas tem beneficiado de desenvolvimentos recentes no conhecimento de oncogenes e genes supressores do tumor e vias de sinalização, fornecendo novas oportunidades terapêuticas.

A definição de critérios clinicamente relevantes, seja para diagnóstico, seleção de doentes ou monitorização dos resultados ou outcomes, são passos cruciais para o protocolo do estudo clínico.

A dispersão geográfica global de doentes e pesquisadores em ensaios com medicamentos órfãos pode limitar a execução de ensaios clínicos, devido à necessidade de coordenação entre numerosos locais de estudo e o custo de transporte para os doentes ou combinação de estratégias. Neste contexto, vários ensaios implementaram novos procedimentos para medições ou colheita de dados remotos (Fonseca et al., 2019).

Embora estes obstáculos não sejam exclusivos dos estudos clínicos com medicamentos órfãos, suas soluções podem ser mais difíceis de encontrar nesses estudos ou ensaios clínicos em relação a outros tipos de doenças.

7.2.1 Desafios no recrutamento de doentes

O recrutamento ou seleção de doentes é um grande desafio em estudos com medicamentos órfãos. O pequeno número de doentes, a baixa percepção da doença na população, e o conhecimento deficiente da fisiopatologia e terapêutica destas doenças pela maioria dos médicos, representam desafios específicos que devem ser abordados. O típico ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, envolvendo muitas centenas de doentes, pode não ser viável no desenvolvimento de medicamentos órfãos, particularmente quando se considera a população pediátrica (Fonseca et al., 2019). De fato, pequenas populações de doentes limitam o desenho e a implementação do estudo

e a base genética variável (doenças genéticas com diversas mutações no gene de interesse) ou as comorbidades associadas a muitas doenças raras podem ser fatores de confundimento no estudo da reprodutibilidade e na consistência dos resultados. Assim, dada a necessidade de estudar estes fármacos em doentes em diferentes estadios da doença, com diferentes caracterizações genéticas (diversos tipos de mutação), com grande variabilidade da manifestação da doença, os critérios de inclusão e exclusão não podem ser muito rigorosos, porque então os estudos não seriam possíveis. Como mencionado anteriormente, a dispersão geográfica dos doentes e pesquisadores em estudos com medicamentos órfãos pode representar um obstáculo para a execução de ensaios clínicos, particularmente devido ao pequeno número de doentes. Portanto, durante a fase de conceção do estudo vários aspetos devem ser levados em conta, a saber: a) identificação dos países com um número suficiente de participantes no estudo; b) determinar se esses doentes estão disponíveis e dispostos a participar; e c) identificação de centros de excelência com as capacidades técnicas e operacionais para executar o estudo pretendido (International Rare Diseases Research Consortium, 2106; Fonseca et al., 2019).

Para ultrapassar o problema do pequeno número de doentes várias estratégias podem ser usadas, incluindo: a) minimizar o número de participantes requeridos através do melhoramento do desenho dos estudos (por exemplo, desenho fatorial, desenho flexível ou adaptativo ou outros), aplicando-se depois a análise matemática adequada; b) maximizar o número de doentes receber o fármaco experimental através de uma publicitação mais eficaz do estudo clínico; c) melhorar a acessibilidade aos estudos e aos dados dos participantes, estabelecendo redes de dados e estudos clínicos; d) fazer uso de estudos convencionais com menor poder de estudo mas com análise estatística melhorada ou agregação do estudo a outros, também de dimensão reduzida; e) maximizar a análise dos resultados, concentrando-se em doentes de alto risco que apresentam uma maior probabilidade de cumprimento do *endpoint* ou *outcome*, ou usando outcomes possíveis mas mais fáceis de cumprir (por exemplo, *endpoints*

sobrerrogados ou compósitos); e f) evitar ou ultrapassar tanto quanto possível fatores de confundimento (Balevic et al., 2018; Kemp et al., 2018; Fonseca et al., 2019). Embora o recrutamento direto pelo patrocinador possa ser uma estratégia mais eficaz do que o típico recrutamento orientado por pesquisadores, outras estratégias podem ajudar a melhorar o recrutamento de doentes, nomeadamente a distribuição de informações impressas e eletrónicas dirigidas aos doentes e seus cuidadores e uma colaboração mais forte com associações de doentes com doenças raras. A criação de bancos de dados de registos clínicos de participantes também pode ser uma ferramenta útil em doenças raras, demonstrando dados de eficácia e segurança. Além disso, o uso de registos na doença rara pode ser útil para conhecer os doentes disponíveis para o ensaio e para melhorar a eficiência e qualidade de um ensaio clínico em etapas precoces, como durante o desenvolvimento do projeto ou do protocolo de estudo, melhorando o cálculo do tamanho da amostra e caracterizando melhor a doença e a sua evolução.

Outros métodos estão disponíveis para o desenvolvimento de medicamentos órfãos, tais como extrapolação de resultados a partir de estudos com medicamentos semelhantes ou para a mesma doença, recálculo do tamanho da amostra, nomeadamente no desenho flexível, e usando *endpoints* co-primários. Além disso, abordagens baseadas em modelos, como modelos de efeitos mistos não-lineares e abordagens bayesianas, surgiram como ferramentas de pesquisa em doenças raras, como a adrenoleucodistrofia (Balevic et al., 2018; Fonseca et al., 2019). Também o estabelecimento de grandes redes de pesquisa (*networks*) usando protocolos estabelecidos e o uso de estudos pragmáticos podem permitir estudar melhor a eficiência e segurança dos medicamentos órfãos.

Ensaio clínicos bem desenhados e bem executados fornecem altos níveis de evidência. No entanto, nos ensaios de pequena dimensão será necessário estabelecer a abordagem adequada caso a caso e dependerá principalmente da perceção das potenciais vantagens e desvantagens. Neste contexto, o uso de novos desenhos de estudos clínicos, como o *basket design*, um tipo de desenho de estudo com subgrupos,

poderá ter sucesso, como aconteceu, por exemplo, na demonstração da eficácia dos inibidores da cinase da recetor de tropomiosina (TRK) em casos raros de neoplasias (Chen e Chi, 2018).

Além disso, o planeamento rigoroso e a colaboração precoce com as autoridades reguladoras podem gerar uma base de confiança mútua, de forma oportuna e ética, o que poderia levar à otimização do programa de desenvolvimento de medicamentos e maior aceitabilidade de novos métodos de pesquisa. Neste contexto, o desenho adaptativo ou flexível do estudo pode facilitar a realização de estudos com um número reduzido de doentes, devendo, no entanto, estar previsto no protocolo o esquema de randomização, o número de braços de estudos e subgrupos, o número e frequência da(s) análise(s) intermédia(s), estabelecendo a calendarização e os peritos que a devem fazer, prevendo ainda as eventuais modificações a fazer. Além disso, o conhecimento e as experiências pessoais de doentes e respetivos cuidadores também podem ser uma ferramenta útil para melhorar o desenho e os resultados dos ensaios clínicos – é a chamado estudo centrado no doente (Patient Reported Outcome-PRO). Tal estratégia poderá fornecer informações valiosas sobre o progresso e abordagem da doença (International Rare Diseases Research Consortium). De fato, a falta da descrição pelos doentes do que lhes acontece durante o tratamento da sua doença já haviam sido notada, criticada e discutida. Recentemente, a Organização Europeia das Doenças Raras (EURORDIS) apelou ao desenvolvimento e validação de ferramentas PRO para apoiar evidências de novos tratamentos, complementando os resultados relatados pelos investigadores ou observadores. Nesse contexto, Gaasterland et al. recentemente desenvolveram a ferramenta POWER, que visa incorporar doentes na descrição das medidas de resultados, ou *outcomes*, e o desenvolvimento de instrumentos para a sua medida durante a fase de desenho do estudo (Gaasterland et al. 2018).

Para ultrapassar o problema do pequeno número de doentes e resultados em ensaios de medicamentos órfãos, o consórcio IRDiRC (International Rare Diseases Research Consortium) emitiu recentemente recomendações sobre o desenho do estudo (Day et

al., 2018; Fonseca et al., 2019, onde várias estratégias foram propostas e agrupadas em seis tópicos: a) diferentes métodos de estudo e / ou desenhos relacionados com a especificidade da condição clínica; b) dados de segurança adequados e importância da combinação de várias fontes de dados clínicos para fornecer um quadro mais completo do perfil de segurança; c) novos desenhos de ensaio (por exemplo, ensaios de vários braços, ensaios múltiplos agregados, testes em cesto (basket trial) e outros); d) abordagens analíticas de decisão e análises racionais para ajustar os níveis de evidência; e) extrapolação de modelos de farmacocinética / farmacodinâmica (PK / PD), registos, dados off-label e registos eletrónicos de doentes; e f) incorporação do feedback dos doentes no estudo, o que ainda é relativamente novo no desenvolvimento de medicamentos órfãos.

7.2.2 Desafios regulatórios

Apesar das diferenças entre o desenho do estudo clínico e sua execução para doenças raras em comparação com doenças não raras, os estudos com medicamentos órfãos devem demonstrar elevados padrões de qualidade.

Embora não haja grandes diferenças na informação e documentação necessária sobre a eficácia e segurança dos medicamentos órfãos em relação aos medicamentos comuns para obtenção da AIM, as autoridades regulamentares expressarão uma maior recetividade e flexibilidade nas normas de aprovação para medicamentos órfãos em relação à evidência produzida, podendo, segundo a EMA, o medicamento órfão ser aprovado em circunstâncias excepcionais, particularmente no que se refere a indicações raras em que as evidências sobre eficácia e segurança ainda não estão totalmente esclarecidas ou obtidas. Assim, uma estreita colaboração com as autoridades reguladoras pode contribuir para termos mais medicamentos órfãos no mercado.

7.2.3 Outros desafios

Outros desafios podem estar associados ao desenvolvimento de medicamentos órfãos, incluindo preocupações éticas e reembolso, habitualmente pelo Estado, do financiamento feito. Há um número crescente de medicamentos órfãos no mercado, quase sempre de custo muito elevado. Assim, tem de haver particular atenção a restrições de uso, devendo o medicamento estar disponível para os doentes que não têm alternativas terapêuticas e para os quais o medicamento evidenciou uma clara relação favorável de benefício/risco. Outra possibilidade é a contratualização e a partilha de risco de eficácia ou segurança entre o pagador e a empresa farmacêutica. Por outro lado, as doenças mais raras afetam a população pediátrica e quase metade dos atuais ensaios sobre medicamentos órfãos avaliam medicamentos inovadores, o que aumenta os desafios mencionados anteriormente em termos de complexidade do desenho do ensaio, aceitabilidade pelas autoridades reguladoras, e considerações éticas (International Rare Diseases Research Consortium; Fonseca et al., 2019).

BIBLIOGRAFIA

Aguero F et al., Genomic-scale prioritization of drug targets: the TDR Targets database. *Nat Rev Drug Discov.* 2008; 7(11):900–907.

Balevic, S.J., Cohen-Wolkowicz, M., Innovative study designs optimizing clinical pharmacology research in infants and children. *J. Clin. Pharmacol.* 2018; 58 Suppl 10: S58-S72.

Chen, Y. and Chi, P., Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion–positive cancers. *J. Hematol. Oncol.* 2018; 11, 78.

Christopher AF et al. MicroRNA therapeutics: Discovering novel targets and developing specific therapy. *Perspect Clin Res.* 2016; 7(2): 68–74.

Day, S. et al. Recommendations for the design of small population clinical trials. *Orphanet J. Rare Dis.* 2018; : 195-2014.

Dunoyer M. Accelerating access to treatments for rare diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10(7): 475–476.

Dow LE. Modeling Disease In Vivo With CRISPR/Cas9. *Trends Mol Med.* 2015; 21(10): 609–621.

Ebert AD, Svendsen CN. Human stem cells and drug screening: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2010; 9(5): 367–372.

Eglen R, Reisine T. Primary Cells and Stem Cells in Drug Discovery: Emerging Tools for HighThroughput Screening. *Assay Drug Dev Techn.* 2011; 9(2):108–124.

Garber K. RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol.* 2015; 33(9): 890–891.

Gaasterland, C.M.W. et al. (2018) The POWER-tool: recommendations for involving patient representatives in choosing relevant outcome measures during rare disease clinical trial design. *Health Policy* 122, 1287–1294.

Fonseca DA, Amaral I, Pinto AC, Cotrim MD. Orphan drugs: major development challenges at the clinical stage. *Drug Discov Today.* 2019; 24 (3): 867-872.

Fontes Ribeiro, CA. Terapia génica. In: *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*, Porto Editora, 2014

Hacein-Bey-Abina S et al., Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2010; 363(4): 355–364.

International Rare Diseases Research Consortium. *Small Population Clinical Trials: Challenges in the Field of Rare Diseases.* IRDR. 2016.

Kemp, L et al. Challenges of developing and conducting clinical trials in rare disorders. *Am J Med Genet* 2018; 176: 773–783.

Kiernan MC et al., MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011; 377 (9769): 942–955.

Kumar SR et al., . Clinical development of gene therapy: results and lessons from recent successes. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016; 3:16034.

Lee G et al., Large-scale screening using familial dysautonomia induced pluripotent stem cells identifies compounds that rescue IKBKAP expression. *Nat Biotechnol.* 2012; 30(12): 1244–1248.

Manno CS et al., AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood.* 2003; 101(8): 2963–2972.

Marks PA, Breslow R. Dimethyl sulfoxide to vorinostat: Development of this histone deacetylase inhibitor as an anticancer drug. *Nat Biotechnol.* 2007; 25(1): 84–90.

Mullard A. EMA greenlights second gene therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(5): 299.

Nathwani AC et al., Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 2014; 371(21): 1994–2004.

Neuberger T et al., T, Burton B, Clark H, Van Goor F. Use of primary cultures of human bronchial epithelial cells isolated from cystic fibrosis patients for the pre-clinical testing of CFTR modulators. *Methods Mol Biol.* 2011; 741:39–54.

Ragusa A et al., Nanoparticles as nonviral gene delivery vectors. *IEEE Trans Nanobioscience.* 2007; 6(4): 319–330.

Rastall DP, Amalfitano A. Recent advances in gene therapy for lysosomal storage disorders. *Appl Clin Genet.* 2015; 8: 157–169.

Runz H et al., H, Dolle D, Schlitter AM, Zschocke J. NPC-db, a Niemann-Pick type C disease gene variation database. *Hum Mutat.* 2008; 29 (3): 345–350.

Schenone M et al., M, Dancik V, Wagner BK, Clemons PA. Target identification and mechanism of action in chemical biology and drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2013; 9(4): 232–240.

Sun W et al., Drug discovery and development for rare genetic disorders. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(9): 2307–2322.

Takenaka T, Classical vs reverse pharmacology in drug discovery. *BJU Int.* 2001; 88 (Suppl 2): 7–10.

Titus SA et al., High-Throughput Multiplexed Quantitation of Protein Aggregation and Cytotoxicity in a Huntington's Disease Model. *Curr Chem Genomics*. 2012; 6: 79–86.

Tu Z et al., CRISPR/Cas9: a powerful genetic engineering tool for establishing large animal models of neurodegenerative diseases. *Mol Neurodegener*. 2015; 10: 35-43.

Vaquer G et al. Animal models for metabolic, neuromuscular and ophthalmological rare diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(4): 287–305.

Wainger BJ et al. Intrinsic membrane hyperexcitability of amyotrophic lateral sclerosis patient-derived motor neurons. *Cell Rep*. 2014; 7(1): 1–11.

Weidemann F et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. *J Intern Med*. 2013; 274 (4): 331–341.

Whitfield PD et al., Monitoring enzyme replacement therapy in Fabry disease - Role of urine globotriaosylceramide. *J Inherit Metab Dis*. 2005; 28(1): 21–33.

Wolfe JH. Gene therapy in large animal models of human genetic diseases. *Introduction Ilar J*. 2009; 50(2): 107–111.

Yuan H et al., Use of Reprogrammed Cells to Identify Therapy for Respiratory Papillomatosis. *New Engl J Med*. 2012; 367 (13): 1220–1227.

A conceção deste documento contou com o apoio de:



