

DONA CIÊNCIA

Doenças raras





Associação
Fundo
de Incentivo
à Pesquisa



apresentam:

DONA CIÊNCIA

Doenças raras

Idealizadora: Monica L. Andersen

Autores do texto: Mariana Moyses-Oliveira, Vânia D'Almeida
e Gustavo Moreira

Ilustração e criação: Mônica Oka

Revisão técnica e de conteúdo: Allan Saj Porcacchia

Revisão de conteúdo: Daniela Santoro Rosa

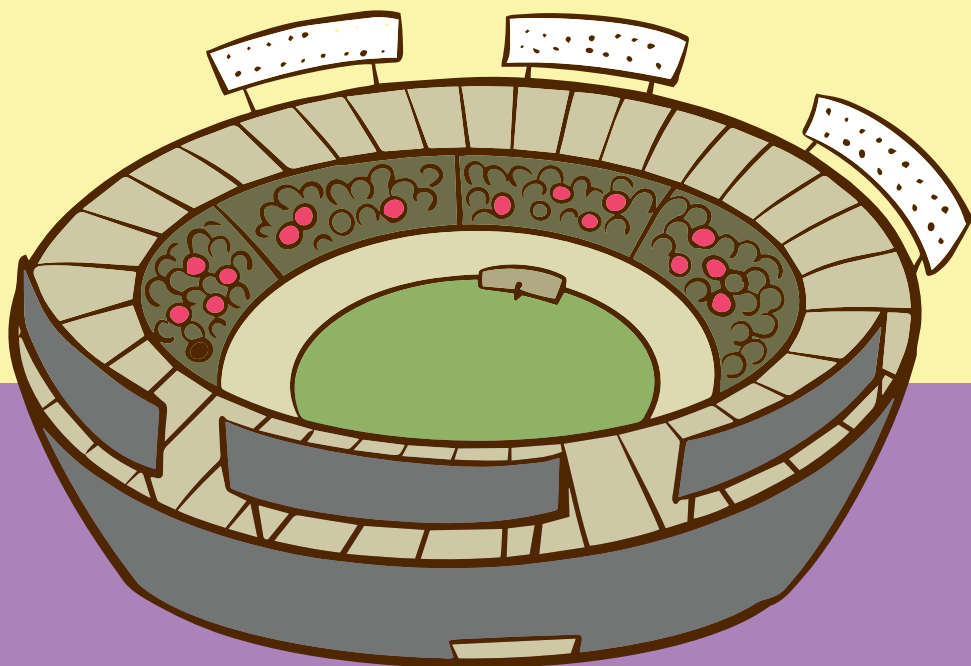
Olá! Eu sou a Dona Ciência
e tenho várias histórias interessantes
para contar a vocês! Em cada gibi vou
mostrar como a sociedade é beneficiada
com as descobertas feitas
pelos cientistas!



Nesta edição, vamos conhecer sobre

DOENÇAS RARAS,

Um conjunto vasto de condições que, apenas no Brasil,
afeta cerca de 13 milhões de pessoas.

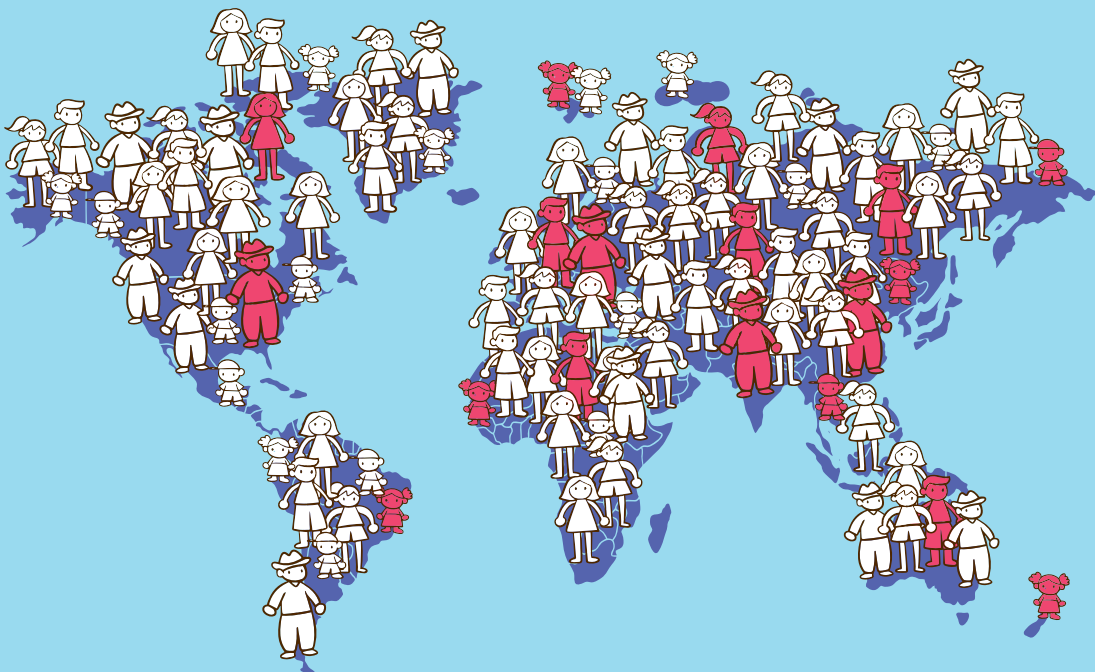


Uma doença é considerada rara quando acomete um número pequeno de pessoas em comparação a outras doenças mais comuns.

PARA SER CONSIDERADA UMA DOENÇA RARA,

uma condição deve ser encontrada em no máximo 65 pessoas a cada 100 mil indivíduos. Para imaginar o que isso significa, podemos usar o Maracanã como exemplo. Esse estádio de futebol é o que tem maior capacidade de torcedores no Brasil e nele cabem quase 80 mil pessoas. A diabetes mellitus, que é uma doença comum, tem prevalência de cerca de 10% no Brasil. Ou seja, se considerarmos todas as pessoas dentro do Maracanã lotado, cerca de 8 mil torcedores teriam diabetes mellitus. Por outro lado, uma doença rara estaria presente em um grupo de, no máximo, 50 torcedores.

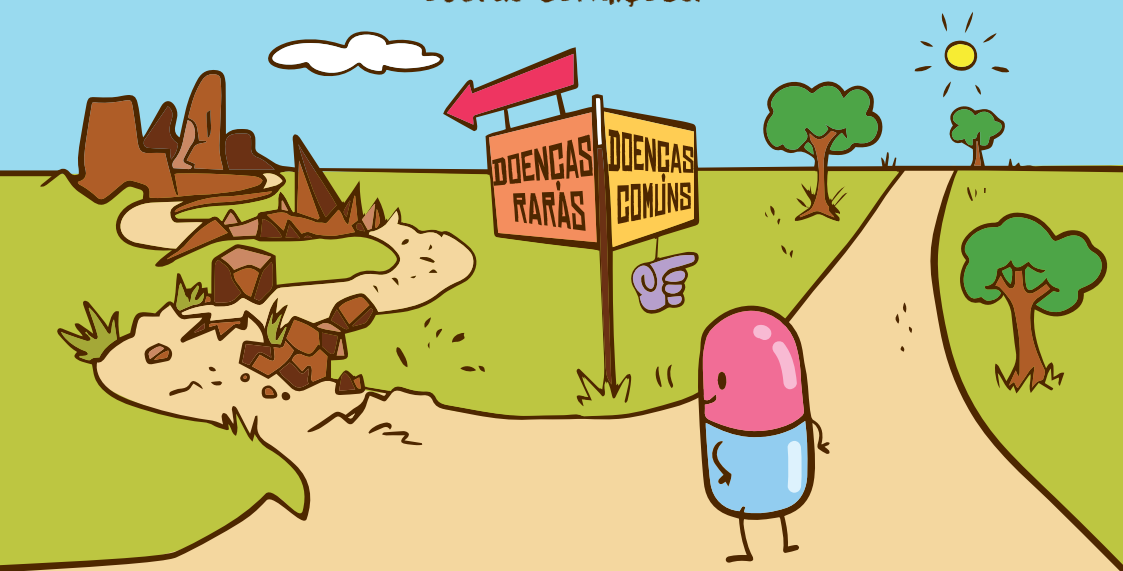
Ao olharmos isoladamente para cada doença rara, pouquíssimas pessoas são afetadas, como no exemplo das 50 pessoas dentro do Maracanã Lotado.



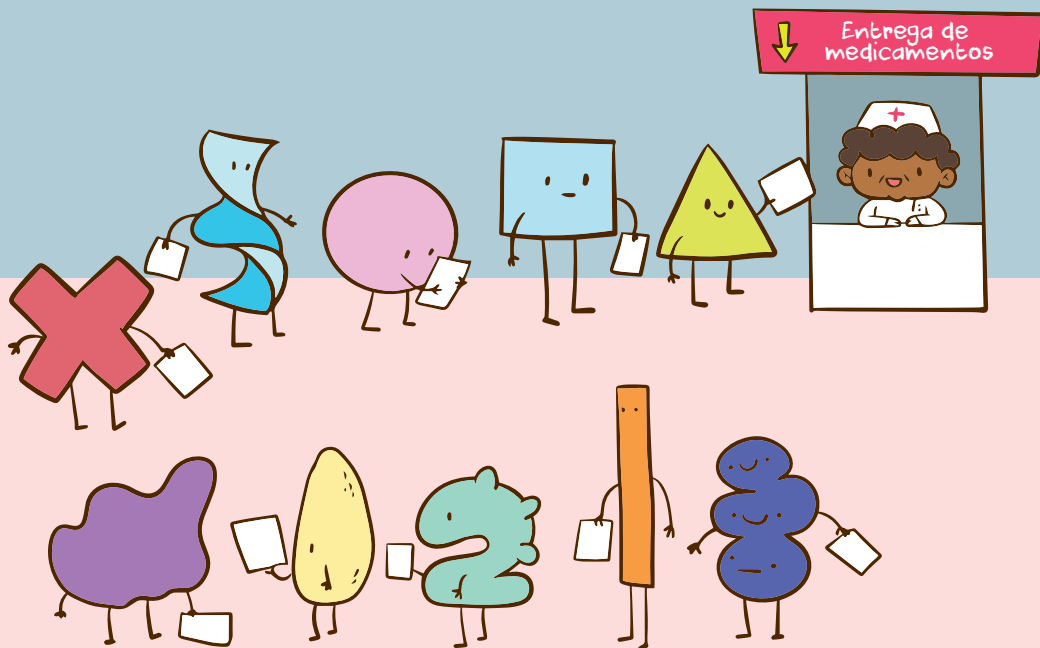
MAS EXISTEM ENTRE 6 E 8 MIL DOENÇAS RARAS DIFERENTES.
Quando consideramos todas as doenças raras descritas até hoje, cerca de 5% das pessoas em todo o mundo podem ter alguma delas em algum momento de sua vida.

QUAIS SÃO OS TRATAMENTOS PARA DOENÇAS RARAS?

Os portadores de doenças raras apresentam uma situação de desvantagem e fragilidade em relação aos que têm doenças mais comuns. Os medicamentos e tratamentos para doenças raras são pouco lucrativos para as indústrias e, portanto, atraem menos investimentos para pesquisas direcionadas ao seu desenvolvimento. Em muitos casos, mesmo depois de ultrapassar essas barreiras, os medicamentos para doenças raras têm um custo muito elevado, tornando-se inacessíveis para os pacientes e suas famílias. Aproximadamente 2% das doenças raras têm medicamentos específicos direcionados para seu tratamento. Os remédios para essas doenças são conhecidos como "**medicamentos órfãos**" e podem ser de 5 a 25 vezes mais caros do que aqueles utilizados para tratar outras condições.



Embora sejam de difícil acesso, esses remédios são essenciais para atrasar a progressão da doença, permitir uma melhor qualidade de vida ou promover a cura dos pacientes. Geralmente, esses medicamentos não estão disponíveis na rede pública ou na saúde suplementar e, por isso, as famílias precisam reivindicar seu acesso perante a justiça.



Políticas públicas dirigidas especificamente ao fornecimento de medicamentos e tratamentos para pessoas com doenças raras têm sido desenvolvidas no Brasil. Em 2014, o Ministério da Saúde instituiu a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, que descreve as diretrizes para a promoção, a prevenção e o cuidado integral de doenças raras, incluindo ensaios clínicos para o desenvolvimento de medicamentos.

Você pode ler o texto completo da **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras** aqui.



VOCÊ SABIA?



ENSAIOS CLÍNICOS

são pesquisas que envolvem seres humanos e ajudam a encontrar novas maneiras de prevenir, detectar ou tratar doenças.

Eles são realizados após uma avaliação cuidadosa de resultados obtidos em **"ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS"**, ou seja, testes realizados previamente em laboratório, geralmente, em modelos animais ou com células.



Leia as Edições 1, 2, 3 sobre a Importância de animais em pesquisas no Brasil, além da edição 25, sobre a Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA).



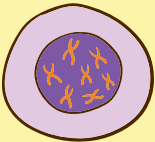
UM ENSAIO CLÍNICO TEM DIFERENTES FASES:

FASE I: Tem o objetivo principal de avaliar a segurança do composto (ou seja, do medicamento) sendo desenvolvido. Esta fase dura diversos meses e envolve um grupo pequeno de pessoas (até 100 participantes).

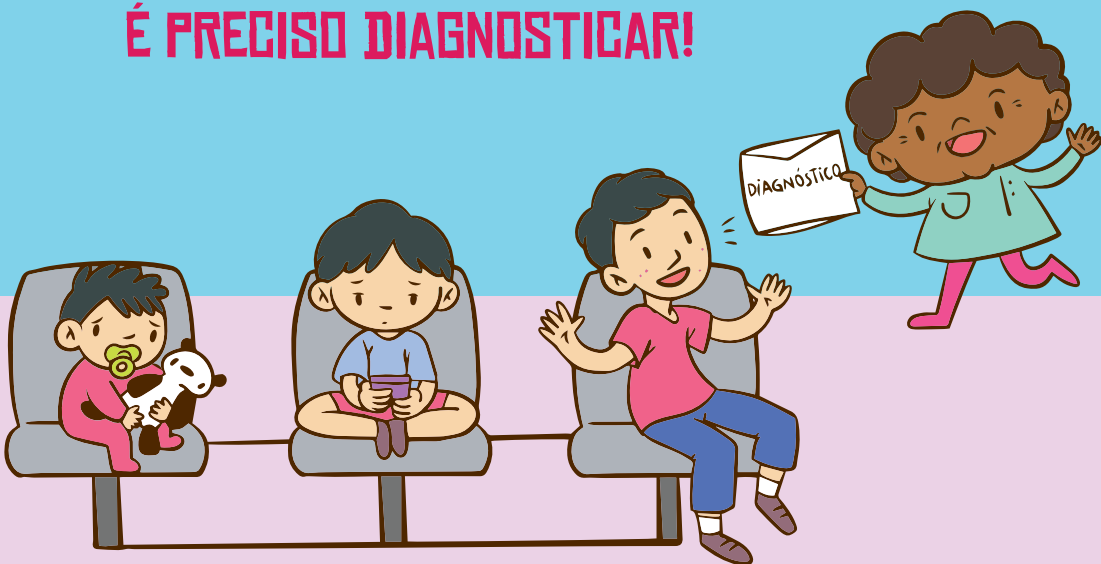
FASE II: Além de continuar avaliando a segurança, também tem o objetivo de analisar a eficácia do composto. Dura de meses até 2 anos com um número pequeno de participantes.

FASE III: Dura de 1 a 4 anos e avalia a eficácia, a segurança, os benefícios e riscos do composto em desenvolvimento. Envolve um número maior de participantes e tem o objetivo de registrar o novo medicamento.

FASE IV: Dura muitos anos e é realizada após o registro do composto. Esta é a fase de farmacovigilância, ou seja, de monitorar eventos adversos para garantir que benefícios dos medicamentos superem os riscos. Envolve milhares de pessoas.



ANTES DE TRATAR, É PRECISO DIAGNOSTICAR!



As doenças raras são pouco conhecidas e, frequentemente, são necessários exames bastante específicos para serem detectadas. Uma das consequências disso é que, na América Latina, estima-se que 75% dos pacientes que vivem com as condições consideradas raras não têm diagnóstico definitivo. Muitas vezes, pessoas com doenças raras são avaliadas por diversos profissionais da saúde antes de receberem o diagnóstico correto, o que pode demorar bastante. Entre os latino-americanos, o tempo médio para uma pessoa com doença rara receber o diagnóstico preciso é entre 4 e 5 anos. Dependendo do tipo de doença rara, a investigação clínica por parte dos profissionais da saúde pode demandar condutas específicas. No Brasil, o Programa Nacional de Triagem Neonatal, que inclui o "teste do pezinho", pode diagnosticar algumas doenças raras logo após o nascimento do bebê.

Os principais tipos de doenças raras são as de causas genéticas, autoimunes e infecciosas. Vamos apresentar cada um desses tipos, começando pelas de

CAUSA GENÉTICA,
que são a maioria nesse grupo.



SÍNDROMES GENÉTICAS RARAS

Em torno de 80% das doenças raras são causadas por variações genéticas. Para essas condições, as principais ferramentas de diagnóstico envolvem avaliação do conteúdo no nosso genoma, ou seja, do código presente no nosso DNA. Existem alguns exames que fazem essa avaliação e cada tipo de exame pode ser mais adequado para determinado tipo de síndrome genética.

TIPOS DE EXAMES PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROMES GENÉTICAS



VOCÊ SABIA?

O nosso material genético é feito de ácido desoxirribonucleico (DNA). O DNA compõe as estruturas conhecidas como "cromossomos", que é justamente o material genético em sua forma condensada (como se estivesse "enrolado" diversas vezes). Ao todo, os seres humanos têm 46 cromossomos, sendo 23 deles provenientes da mãe e os outros 23 do pai.

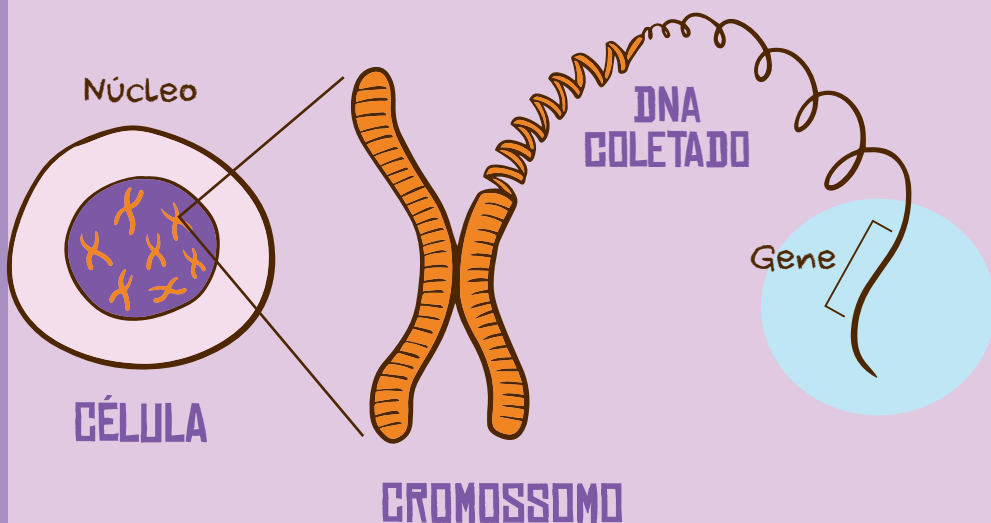




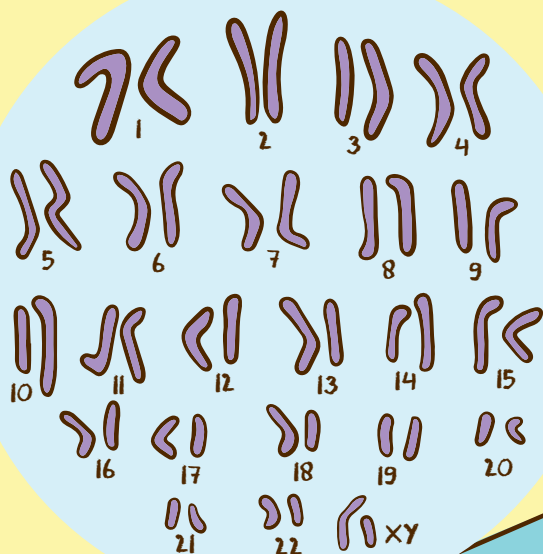
VOCÊ SABIA?

O conjunto do material genético contido nos 46 cromossomos de uma pessoa é o que compõe seu "genoma". Os genes são os pedaços de DNA mais importantes no genoma, pois eles contêm a informação para a produção de proteínas, que são um dos principais grupos de moléculas que compõe o corpo.

Dentro de cada cromossomo, há entre centenas e milhares de genes.



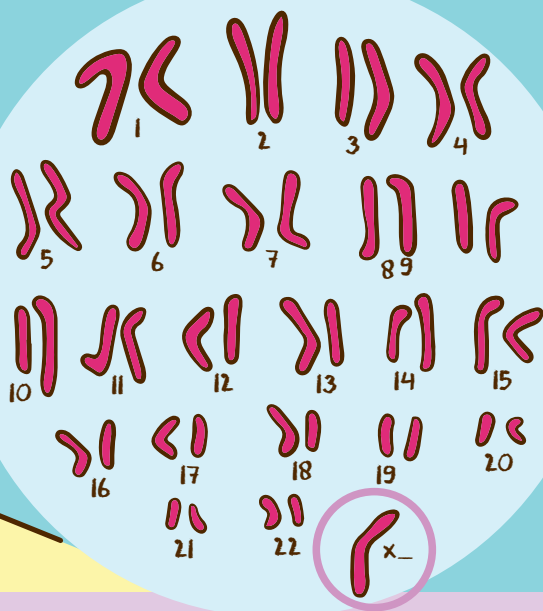
ALTERAÇÕES NO NÚMERO TOTAL DE CROMOSSOMOS OU NA SUA
ESTRUTURA PODEM SER CAUSA IMPORTANTE DE DOENÇAS
GENÉTICAS RARAS.



Cariótipo com 46 cromossomos

Quando há suspeita de síndromes causadas
por alteração na quantidade de cromossomos
(a mais ou a menos), o **EXAME DO CARIÓTIPO**
pode ser o mais indicado.

Um exemplo de doença genética rara desse tipo é a **SÍNDROME DE TURNER**, que acontece quando pessoas do sexo feminino têm 1 cromossomo X faltando, ou seja, apenas 1 cromossomo X ao todo. As pessoas com a síndrome de Turner geralmente têm problemas no desenvolvimento dos ovários.

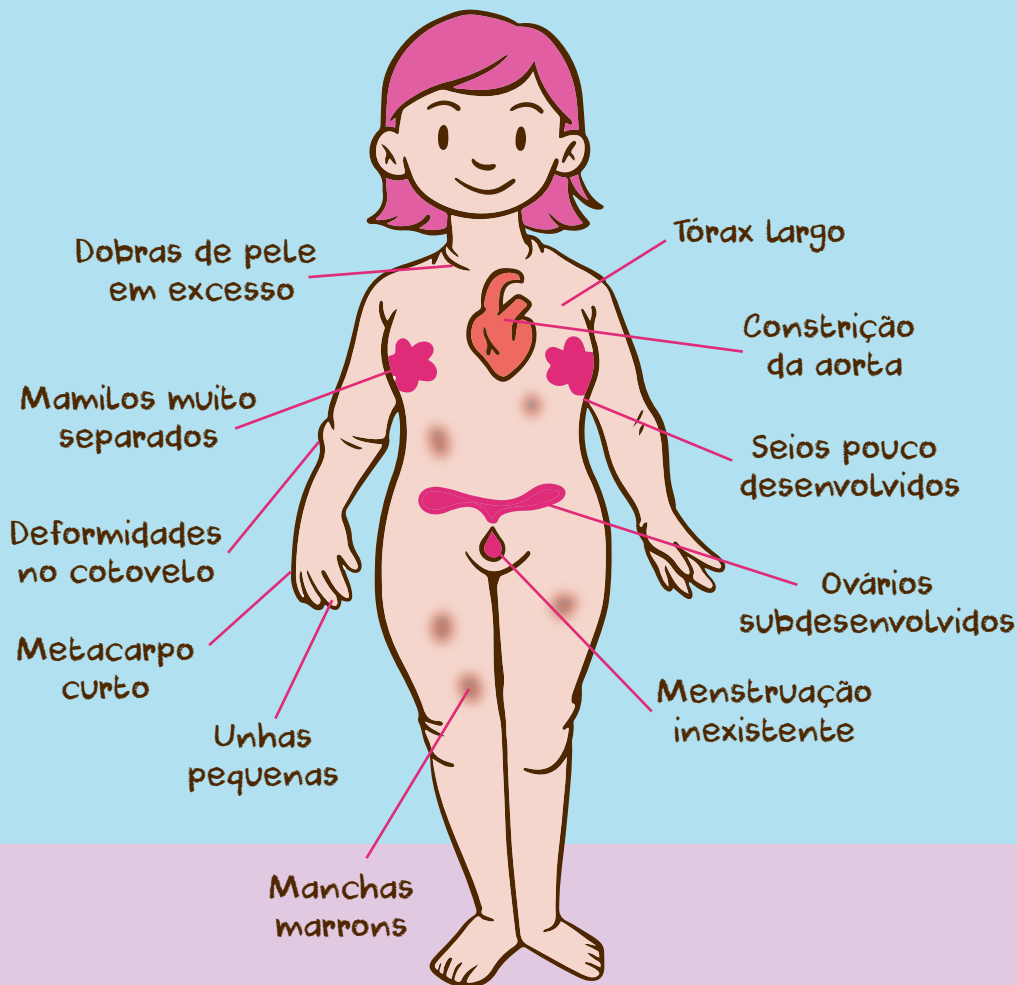


Cariótipo de pessoa com síndrome de Turner, com 45 cromossomos

SÍNDROME DE TURNER

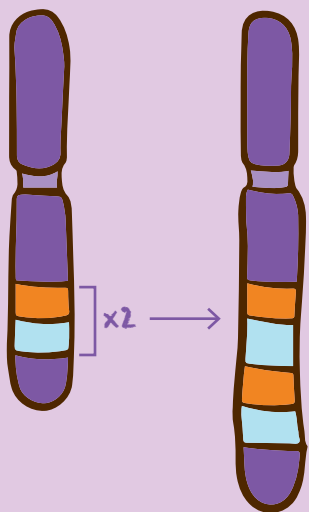
Características clínicas mais comuns

Baixa estatura

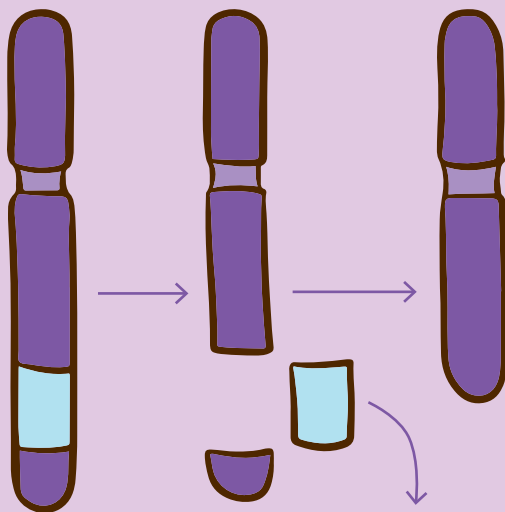


O cariótipo também pode ser usado para o diagnóstico de síndromes causadas por duplicações (ganho) ou deleções (perda) de pedaços grandes de DNA que envolvem diversos genes. Além do cariótipo, outro exame importante para as síndromes causadas por duplicações ou deleções de pedaços dos cromossomos é a **VARREDURA GENÔMICA** (ou *array* genômico). Este exame consegue detalhar o tamanho da alteração genética com mais precisão. Quando as alterações são muito pequenas, o cariótipo pode não ser capaz de detectá-las, pois ele tem precisão mais baixa quando comparado aos demais exames genéticos. Nesses casos, o exame de varredura genômica é essencial para o diagnóstico da síndrome.

Esquemas de ganho (à esquerda) e de perda (à direita) de pedaços de DNA

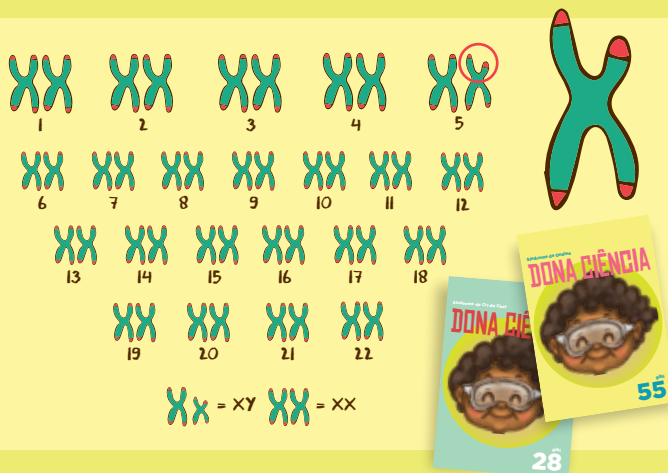


DUPLICAÇÃO



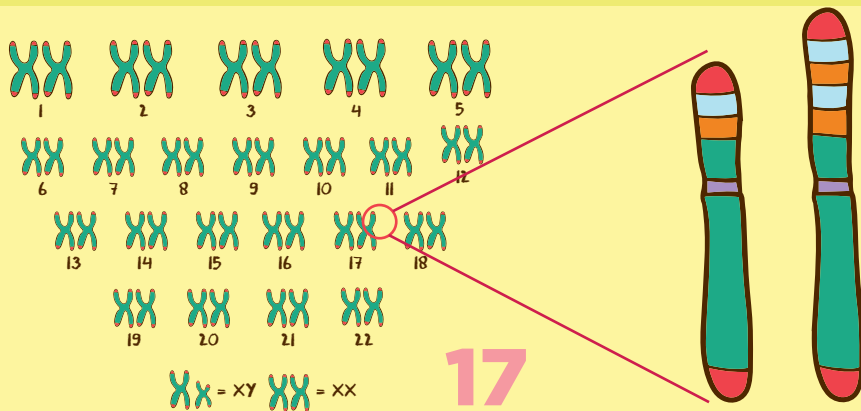
DELEÇÃO

A síndrome de **CRI DU CHAT**, por exemplo, é causada por uma deleção de um pedaço grande do cromossomo 5, que pode envolver dezenas de genes. Uma das principais características das pessoas com a síndrome de Cri du Chat é o transtorno do espectro autista (TEA).



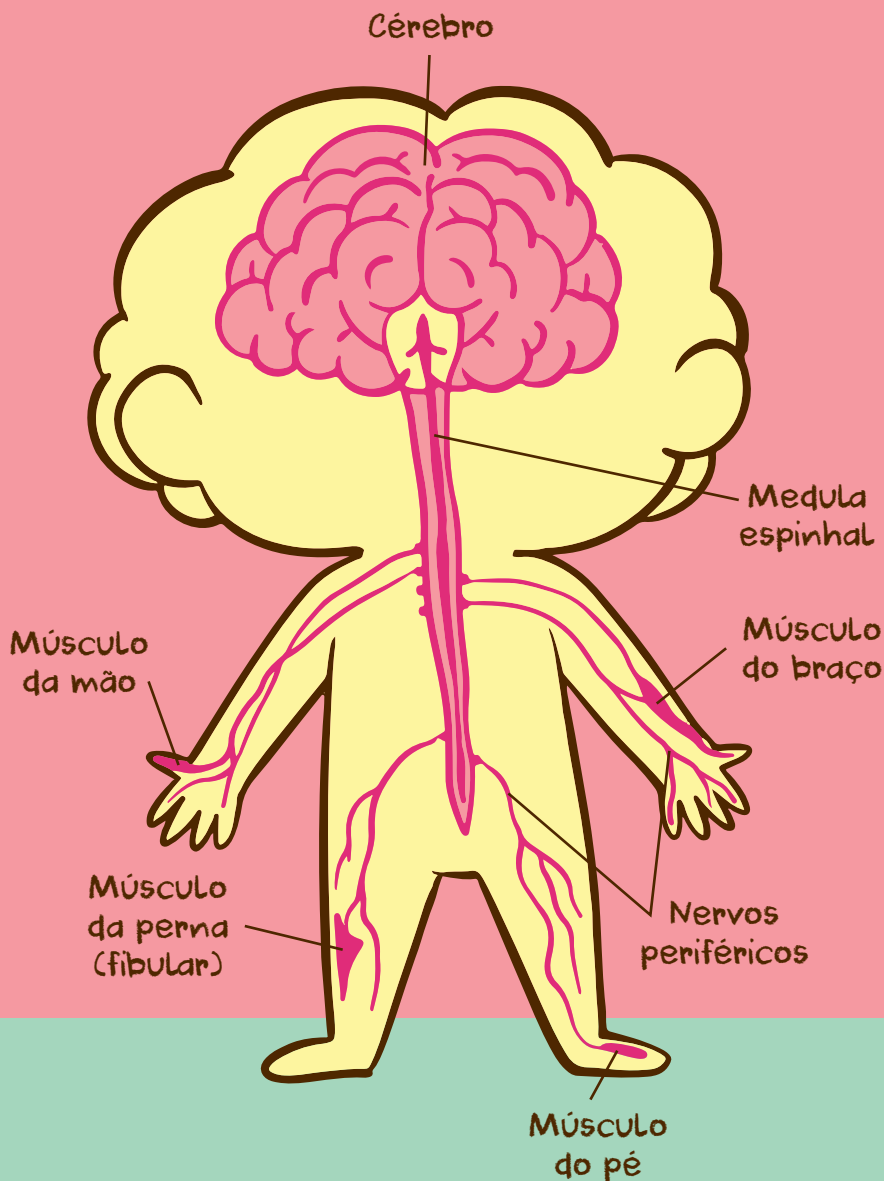
Veja mais sobre a síndrome de Cri du Chat e o TEA nas edições 28 e 55 da Dona Ciência.

A **SÍNDROME DE CHARCOT-MARIE-TOOTH**, também conhecida como neuropatia periférica hereditária, é uma condição que afeta os nervos das extremidades do corpo. Os nervos controlam os músculos e transmitem as sensações (como tato e dor) dos nossos membros para o cérebro. Essa doença pode ser causada por vários tipos de alterações genéticas, entre eles a microduplicação (ou seja, um ganho de um pedaço de DNA pequeno) no cromossomo 17. As pessoas com a síndrome de Charcot-Marie-Tooth podem ter fraqueza muscular, dificuldades de equilíbrio e problemas nos ossos.



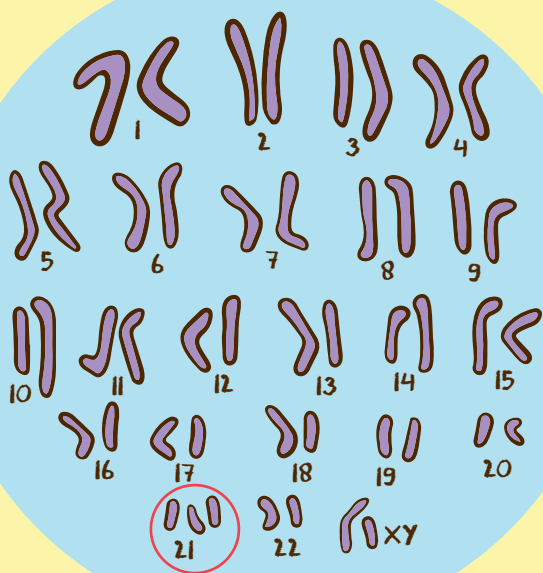
SÍNDROME DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Zonas geralmente mais afetadas



VOCÊ SABIA?

A **SÍNDROME DE DOWN** (ou trissomia do cromossomo 21) é a síndrome genética mais conhecida, por ser a mais frequente. Ela acontece quando se tem um cromossomo 21 a mais, ou seja, 3 cromossomos 21 ao todo. Estima-se que 1 a cada 600 nascimentos em média seja de uma criança com síndrome de Down, o que é mais frequente que o estipulado para uma doença rara. Por isso, apesar de ser uma síndrome genética, essa condição não é considerada uma doença rara. Vale ressaltar que o risco de uma criança nascer com alterações no número de cromossomos pode aumentar de acordo com o avanço da idade materna.



Outras síndromes genéticas raras são causadas por mutações em apenas 1 gene, sem causar alterações no número ou na estrutura dos cromossomos. Quando se suspeita de uma síndrome desse tipo, os exames mais adequados envolvem o sequenciamento do DNA, isto é, a leitura do código genético.



Pode ser que as características da pessoa com a doença rara levem à suspeita de uma síndrome causada por um gene (ou um grupo de genes) específico. Nesse caso, é possível usar um painel de sequenciamento para o diagnóstico, ou seja, pode-se sequenciar genes específicos de forma direcionada. Se pensarmos que toda a sequência de DNA de uma pessoa pode ser representada por um "livro", quando usamos um painel de sequenciamento, é como se a gente já soubesse que o erro está em uma frase específica e "fizesse a leitura" (ou fizesse o sequenciamento) apenas dessa frase.



ATCGTAGCT

Em alguns casos, suspeita-se de uma síndrome genética rara sem uma indicação de qual gene possa estar alterado.

Quando não há suspeita de um diagnóstico específico, a análise do exoma é o principal exame a ser utilizado. No exame de exoma, faz-se o sequenciamento das partes mais importantes de todos os genes, sendo assim uma avaliação bem mais ampla do genoma. No caso do exoma, é como se fosse necessário "**Ler**" os capítulos mais importantes do "**Livro**" que representa o genoma.



GGCCCCAAT
ATCGTAGCT
ATCGTAGCT

GGATCTTACC
CACAGATGAA
ACCCCTTTG

ATTCGTCCA
TCGAATTGG
GGCCCCAAT

As **MUCOPOLISSACARIDOSES** são exemplos de **síndromes genéticas raras causadas por mutações em apenas 1 gene**, assim como também ocorre com a síndrome de Ondine.

Os genes que estão alterados nas mucopolissacaridoses produzem enzimas responsáveis pela degradação de um tipo de açúcar complexo específico, chamado glicosaminoglicano, dentro dos lisossomos, uma organela de célula. É como se fosse um lugar para o manejo de resíduos da célula. Nas pessoas com mucopolissacaridoses, esses açúcares se acumulam no corpo, pois não são degradados como deveriam ser.



Leia o gibi 55 da Dona Ciência
para saber mais sobre a Síndrome de Ondine!

As características dessas síndromes são bastante variadas e podem envolver diversas partes do corpo, como problemas nas articulações, no sistema respiratório, no sistema nervoso e no coração. O tratamento para

MUCOPOLISSACARIDOSES geralmente envolve a reposição da enzima que está faltando e é denominado "**terapia de reposição enzimática**". Exemplo disso é o medicamento **Alfavestronidase**, que pode ser usado no tratamento de pessoas com um dos tipos de mucopolissacaridose, a mucopolissacaridose do tipo VII, ou síndrome de Sly. Veja a seguir os tipos de mucopolissacaridoses para os quais já existe medicação.

TIPOS DE MUCOPOLISSACARIDOSES (MPS)

ENZIMA FALTANTE E MEDICAÇÃO

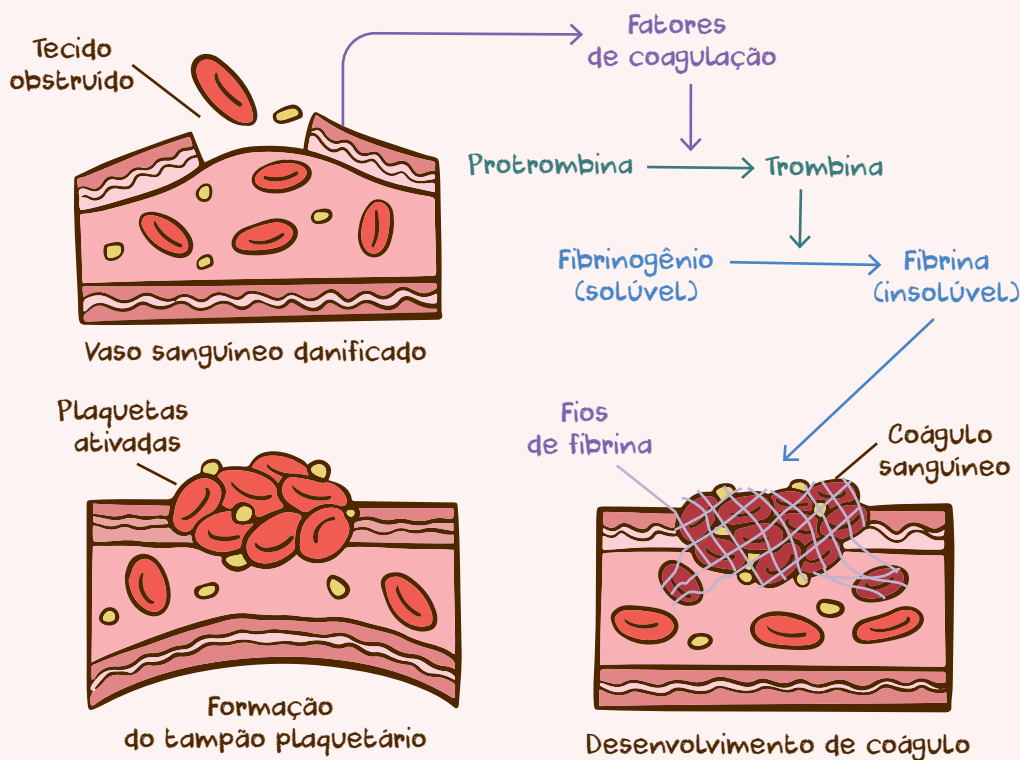
MPS tipo I ou síndrome de Hurler-Scheie	Enzima faltante: alfa-L-iduronidase Medicação: Laronidase
MPS tipo II ou síndrome de Hunter	Enzima faltante: iduronato-2-sulfatase Medicação: Idursulfase
MPS tipo IV ou síndrome de Morquio	Enzima faltante: N-acetilgalactosamina-6-sulfatase Medicação: Elosulfase alfa
MPS tipo VI ou síndrome de Maroteaux-Lamy	Enzima faltante: arilsulfatase B Medicação: Galsulfase
MPS tipo VII ou síndrome de Sly	Enzima faltante: beta-glucuronidase Medicação: Vestronidase

Outro exemplo de doença rara causada por mutações em um gene específico é a **DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE**. Essa síndrome é causada por mutações em um gene muito importante para a função dos músculos. Por isso, as pessoas com essa síndrome têm problemas na musculatura do corpo todo, incluindo o coração. Existe um medicamento, chamado **Atalureno**, que pode ser utilizado em alguns casos de distrofia muscular de Duchenne. Ele faz com que as mutações de um determinado tipo não afetem a atividade do gene, podendo retardar a progressão da doença. Além desse medicamento, existem outras medidas terapêuticas para a distrofia muscular de Duchenne.



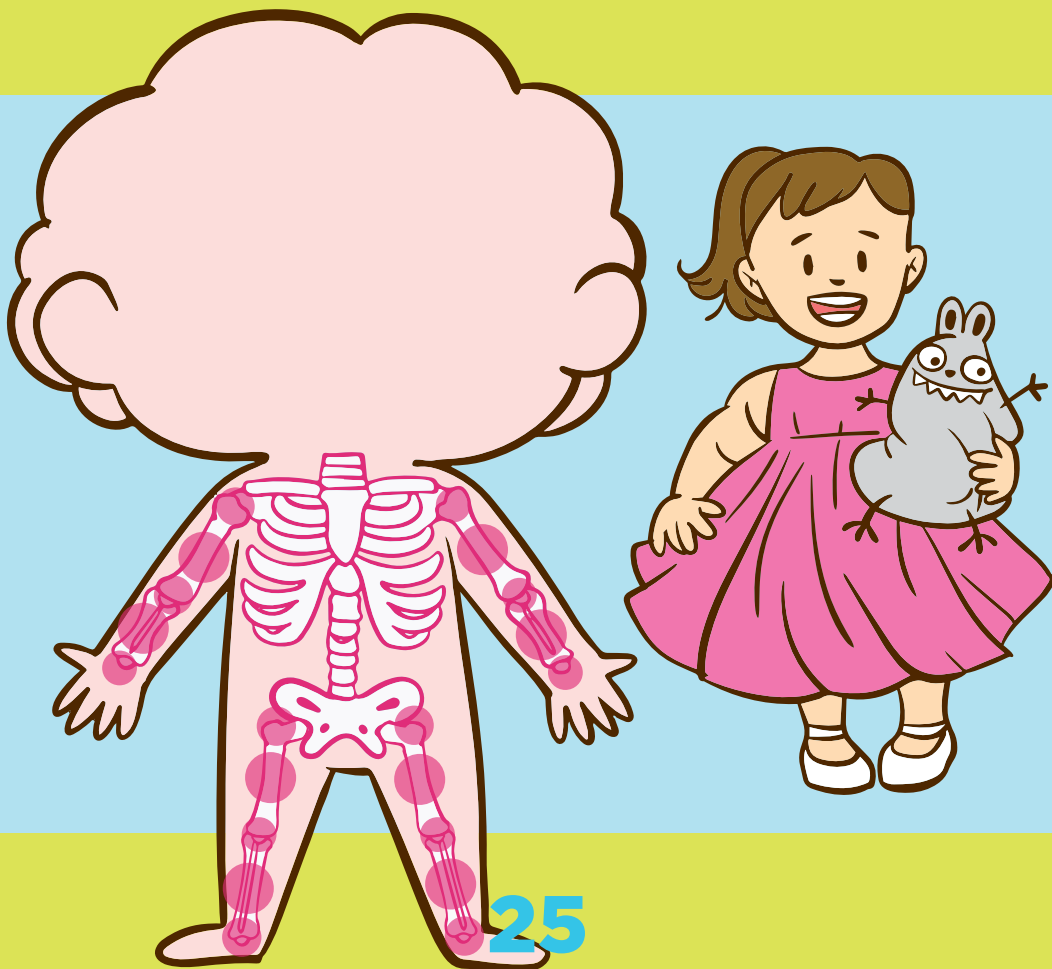
Saiba mais sobre Distrofia muscular de Duchenne no gibi 12 da Dona Ciência!

A **TERAPIA GÊNICA**, um tipo de tratamento que modifica os genes, já é uma possibilidade para algumas síndromes genéticas raras. Uma delas é a hemofilia A, causada por uma mutação no gene que leva à produção da proteína "fator VIII", importante para a coagulação sanguínea. As pessoas com essa doença têm alto risco para sangramentos graves. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) já aprovou um medicamento de terapia gênica para a hemofilia A, chamado **Roctavian**. Este medicamento, usado em dose única, é capaz de transferir a versão normal do gene do fator VIII ao organismo do paciente.



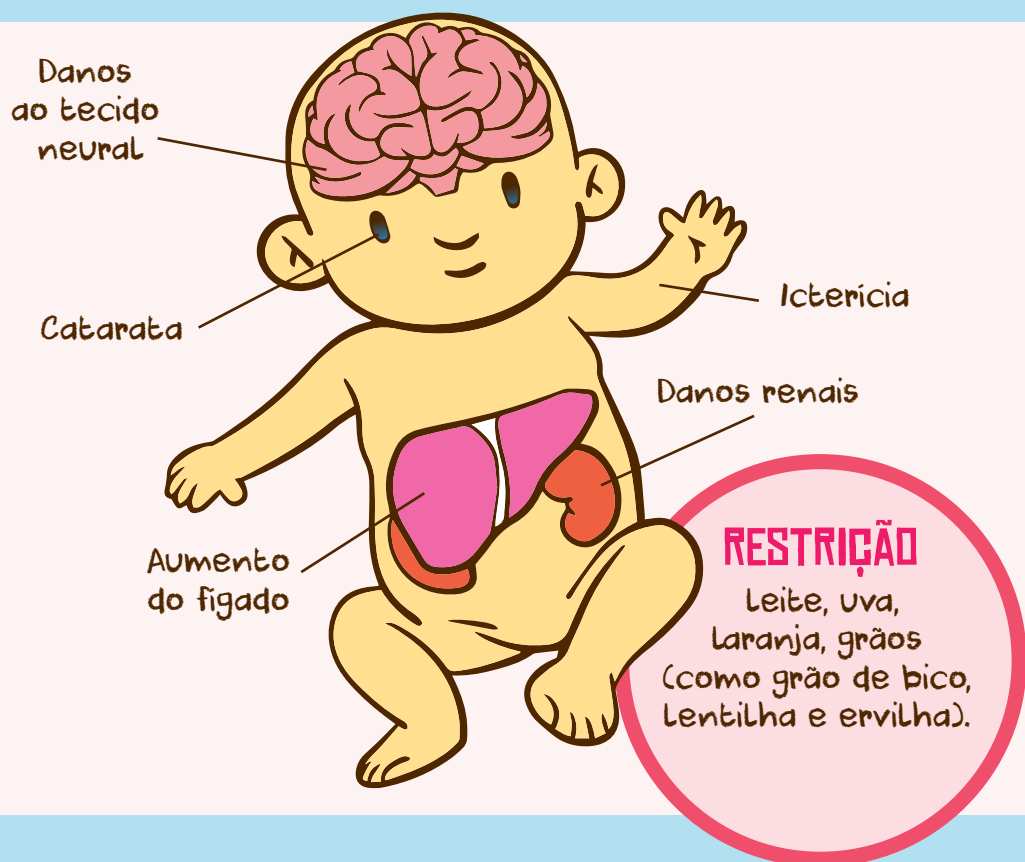
Para saber sobre outras possibilidades de terapia gênica, veja a Edição 52 da Dona Ciência, sobre Edição genética.

A **ACONDROPLASIA** é outra doença rara, uma síndrome genética caracterizada pelo crescimento anormal dos ossos longos, o que resulta em um crescimento maior do tronco e menor dos membros (nanismo desproporcional). Nesta condição ocorre a aceleração do processo de ossificação das cartilagens formadoras de osso e, por isso, além do déficit de estatura, também podem ocorrer alterações físicas importantes que comprometem a vida dos pacientes. Um medicamento para a acondroplasia chamado **Vosoritida** foi desenvolvido recentemente. Ele estimula o crescimento dos ossos e, além de permitir aumento da estatura, tem ajudado a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

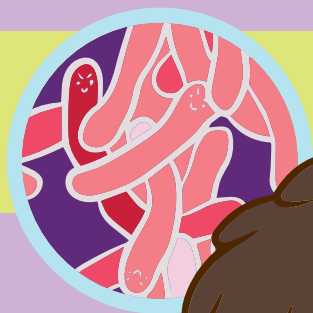


Para algumas doenças genéticas raras, o tratamento pode envolver uma dieta específica. Um exemplo é a

GALACTOSEMIA, que acontece quando o nosso corpo não consegue digerir uma molécula de açúcar chamada galactose. Pessoas com galactosemia geralmente têm mutações em genes importantes para a degradação dessa molécula. Ao comerem alimentos com galactose, como o leite e seus derivados, além de algumas frutas, esse açúcar se acumula no organismo, o que pode causar problemas de saúde variados, como alterações gastrointestinais e neurológicas. O principal tratamento para a galactosemia é evitar alimentos que tenham galactose.



Outro exemplo é a **HANSENÍASE** (mais conhecida como **Lepra**), que é causada por bactérias que causam problemas nos nervos, no sistema respiratório e na pele. Antigamente, pessoas com hanseníase sofriam um grande estigma e eram excluídas da sociedade. Infelizmente, o Brasil é o segundo país com mais casos de hanseníase no mundo. **O tratamento da doença é feito com antibióticos e a hanseníase tem cura!**



Causada por uma bactéria denominada *Mycobacterium Leprae*, que se propaga por gotículas do ar.



Inflamação dos nervos, causando diminuição da sensibilidade e/ou da força muscular da face, mãos e pés.

Entupimento, sangramento, feridas e ressecamento do nariz.

Manchas avermelhadas e/ou esbranquiçadas pelo corpo.

Sensação de choque e dor, formigamento, fisgadas e agulhadas ao longo dos nervos dos braços e das pernas.

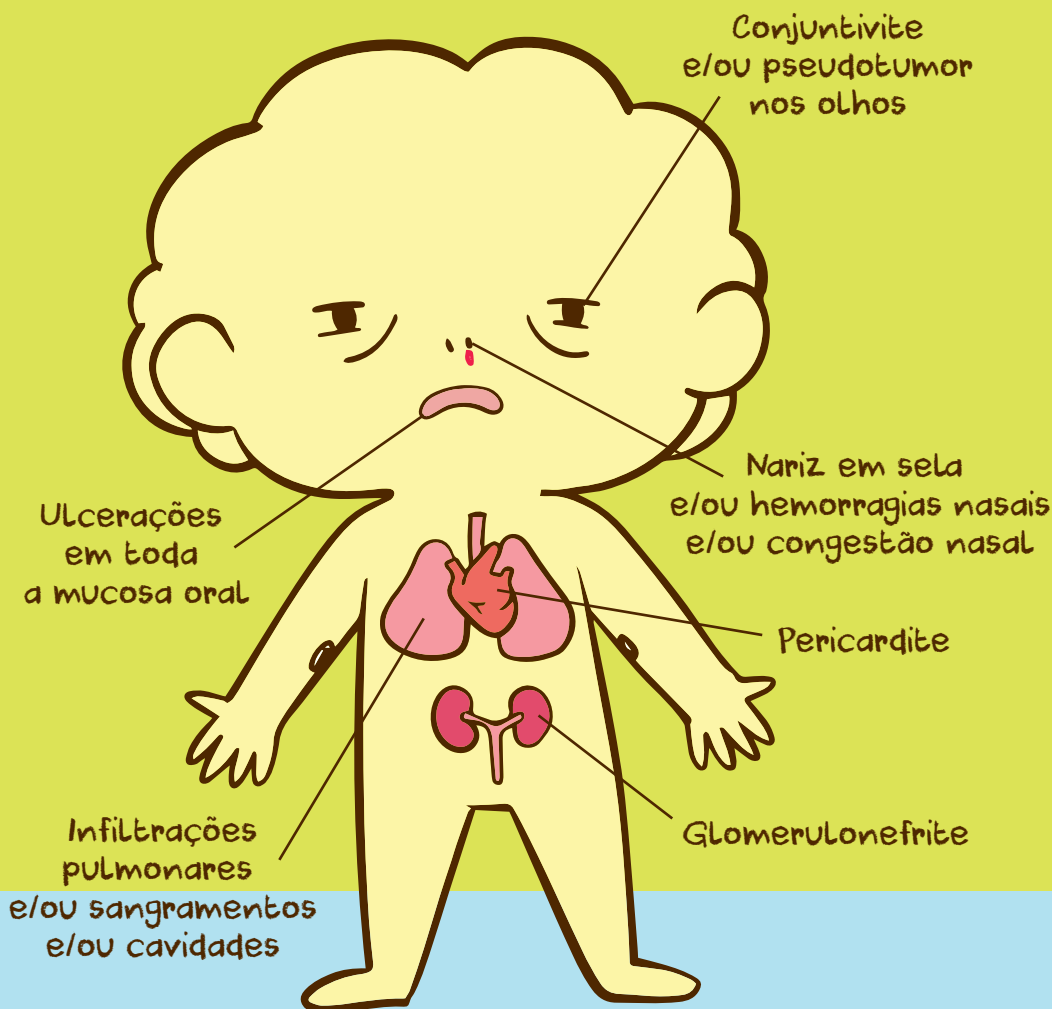
No grupo de **DOENÇAS RARAS AUTOIMUNES**, existem pelo menos 80 condições diferentes. As doenças autoimunes surgem quando o sistema imunológico reage contra os próprios tecidos do corpo, reconhecendo-os como uma ameaça ao seu funcionamento adequado.

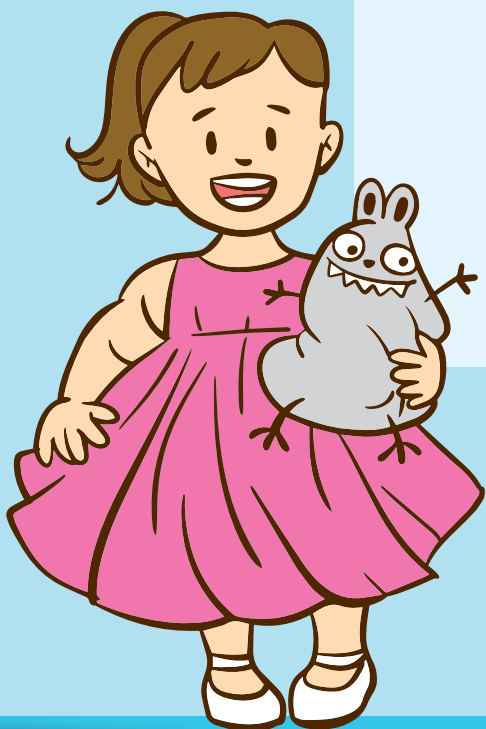


Muitas doenças autoimunes têm características parecidas, como fadiga, tontura e febre, mas algumas delas têm características específicas.



A **GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE** (ou granulomatose de Wegener), por exemplo, causa inflamações nos vasos sanguíneos. Essa é uma condição grave que não tem cura e o diagnóstico precoce é essencial para impedir a evolução da doença. Na maioria dos casos, as pessoas com granulomatose com poliangeíte são tratadas com anti-inflamatórios potentes, os glicocorticoides. Ainda não se sabe o que causa a granulomatose de Wegener.

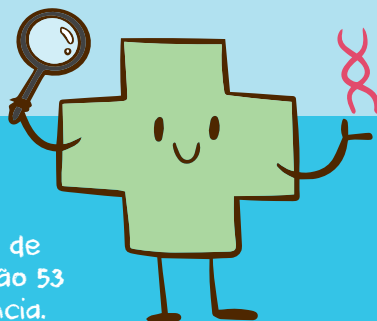




É importante Lembrar que, ao se considerar todas as doenças raras que existem, muitas pessoas são impactadas. Elas constituem um grupo bastante heterogêneo de condições, que podem afetar partes diferentes do organismo.



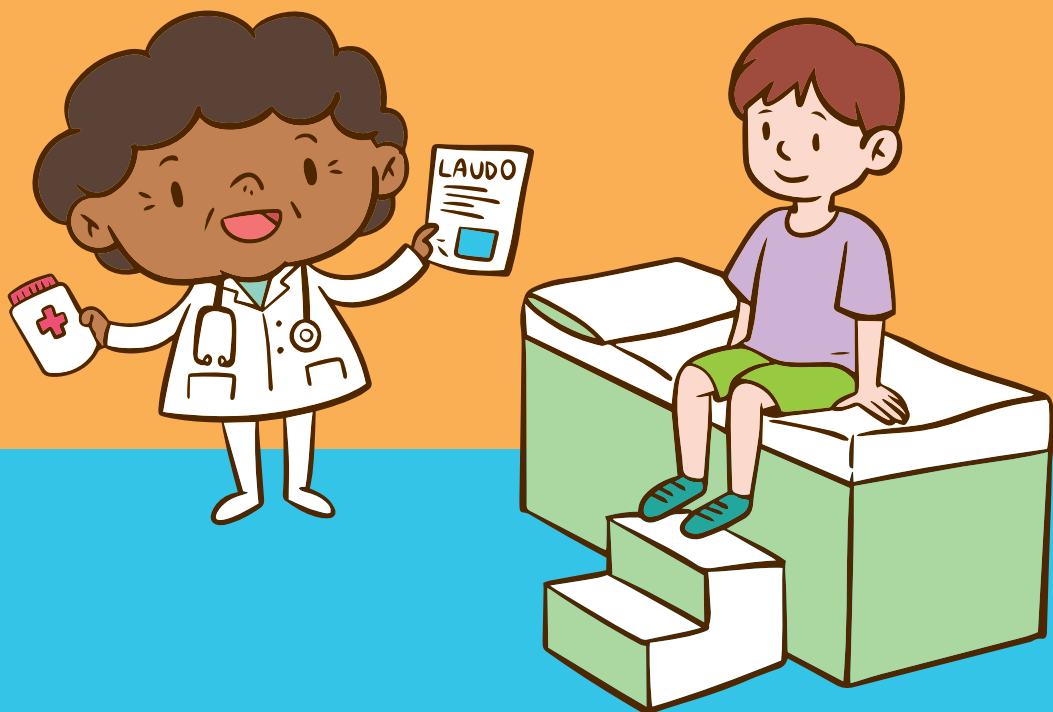
Veja mais sobre estratégias de Medicina de Precisão na Edição 53 desta coleção da Dona Ciência.



Abordagens avançadas de Medicina de Precisão têm o potencial de trazer impactos positivos para o tratamento dessas doenças, com soluções direcionadas para o perfil genético e clínico de cada paciente. Conforme as estratégias de Medicina de Precisão forem avançando, o cuidado médico das doenças raras se tornará mais refinado e preciso, considerando as particularidades de cada pessoa.

EMBORA MUITAS DOENÇAS RARAS NÃO TENHAM CURA, EXISTEM TRATAMENTOS DE SUPORTE PARA MELHORAR A QUALIDADE DE VIDA DO PACIENTE.

Como podemos ver, o tratamento para doenças raras é bastante variado e pode envolver "**medicamentos órfãos**" (por exemplo, os remédios Alfavestronidase, Atalureno, Roctavian e Vosoritida, citados anteriormente), dietas específicas e medicamentos comuns para outras doenças (como antibióticos e glicocorticoides). Porém, antes de oferecer tratamento e cuidado, o primeiro passo é diagnosticar. Quanto antes o diagnóstico for feito de maneira adequada, melhor serão as perspectivas de tratamento e acompanhamento da doença.



Muitas doenças raras são condições crônicas e complexas, que exigem acompanhamento contínuo de uma equipe multidisciplinar de profissionais da saúde ao longo de toda a vida. Geralmente, é necessária a formação de redes de colaboração entre especialistas de diversas áreas do conhecimento e coletivos de pacientes e suas famílias. Neste contexto, os grupos e as associações de pacientes são essenciais para promover acolhimento e disseminar informação para as pessoas recém-diagnosticadas.



RARE DISEASE DAY
website oficial



Para conscientizar sobre esse tema, foi criado o "Dia da Doença Rara", que é um movimento mundial, com a participação de mais de 100 países, incluindo o Brasil. No dia 28 de fevereiro (ou no dia 29 de fevereiro, em anos bissextos), são realizadas caminhadas para dar visibilidade às doenças raras.

OS PACIENTES, SEUS FAMILIARES, PROFISSIONAIS DA SAÚDE E CIENTISTAS DEVEM ATUAR COMO UMA GRANDE EQUIPE COM UM PROPÓSITO EM COMUM:

Promover o acesso ao diagnóstico e ao tratamento de doenças raras nas suas mais variadas formas. Embora as doenças raras existam, o conhecimento sobre elas não precisa ser raro! Por isso, compartilhe o que aprendeu aqui com outras pessoas e ajude a tornar o conhecimento algo comum!



OBRIGADA
E ATÉ A PRÓXIMA!



MATERIAL DE ESCLARECIMENTO
SOBRE DOENÇAS RARAS E AS DIFICULDADES
EM SEUS TRATAMENTOS.

PARA O PAÍS SE DESENVOLVER,
É NECESSÁRIA A FORMAÇÃO SÓLIDA
DAS CRIANÇAS E JOVENS, FUTUROS
PROFISSIONAIS DESTA NAÇÃO.



INSTAGRAM.COM/DONA.CIENCIA



YOUTUBE.COM/@DONA.CIENCIA



FACEBOOK.COM/DONA.CIENCIA



TIKTOK.COM/@DONA.CIENCIA