

## **Estratégia Integrada para as Doenças Raras (2015-2020):**

### **Proposta de agenda de investigação, desenvolvimento e inovação em doenças raras**

Esta proposta surge na sequência do **Simpósio Doenças Raras\_2017: com a investigação, um mundo de possibilidades** realizado no INSA em Lisboa em 15.12.2017. Co-organizado pelo INSA e pela FCT, este evento, que contou com o apoio financeiro do INSA e da Fundação Amélia de Mello, concretizou um aspeto muito importante da Estratégia que é dar visibilidade e estimular a investigação científica no domínio das doenças raras em todas as modalidades relevantes – epidemiológica, clínica e em serviços de saúde, educação e proteção social. Foram apresentadas contribuições de especialistas portugueses e estrangeiros perante uma audiência (com cerca de 150 pessoas) constituída por membros da comunidade científica, profissionais de saúde, associações de doentes e representantes da indústria de produtos de saúde. Um dos resultados práticos desta iniciativa é a elaboração e validação de uma agenda de ID&I (que aqui se apresenta) visando melhorar o conhecimento acerca das doenças raras nos seguintes domínios: epidemiologia, diagnóstico, modelos e mecanismos fisiopatológicos, abordagens terapêuticas e recursos para quem (con)vive com estas doenças.

Apresentam-se, a seguir, algumas recomendações de carácter geral e o resultado do levantamento de lacunas de conhecimento a carecer de particular atenção em termos de ID&I. Reconhece-se a vantagem de este contributo vir a ser considerado no processo de construção (em curso) de uma **Agenda de Investigação e Inovação "Saúde, Investigação Clínica e Translacional"**<sup>1</sup>.

### **Recomendações gerais:**

1. Procurar ativamente a participação das partes interessadas<sup>2</sup> na conceção, execução e apropriação dos resultados de atividades de ID&I, tendo presentes as dificuldades inerentes à elevada raridade, diversidade e gravidade destas doenças e como forma de garantir um conhecimento baseado na prática e o envolvimento de todos na co-produção de novo conhecimento e na partilha dos benefícios associados a intervenções inovadoras.

---

<sup>1</sup> Acessível em <https://www.fct.pt/agendastematicas/sauinvclitrans.phtml.pt>

<sup>2</sup> Investigadores, profissionais (saúde, educação, proteção social), decisores e representantes das associações de doentes e das indústrias (produtos de saúde, ajudas técnicas,...).

2. Intensificar e aprofundar a transdisciplinaridade<sup>3</sup> das equipas de investigação para uma aproximação integradora das diferentes dimensões (bio-psico-sociais) dos complexos problemas a estudar.
3. Promover a reflexão ética pertinente, atendendo a que a maioria das doenças raras se apresenta na idade pediátrica, que as pessoas com doença rara estão frequentemente limitadas no exercício da autonomia, que a ID&I depende criticamente de fluxos transfronteiriços de dados e amostras biológicas e que são frequentes os achados incidentais (p ex, variantes genéticas de significado clínico incerto).
4. Conceber e concretizar um procedimento adequado à monitorização da população de pessoas com doença rara. Esta infraestrutura assistencial e de apoio à investigação, tributária de outras plataformas do SNS (p ex, Plataforma de Dados da Saúde, SClínico, Grupos de Diagnósticos Homogéneos, SINAVE, ...), da educação e da proteção social e, ainda, dos sistemas de codificação internacionais (CID10, ORPHACODE), deverá incluir, no mínimo, o sistema nacional de registo de doenças raras e o cartão de pessoa com doença rara.
5. Mobilizar e manter outras infraestruturas de ID&I, p ex, biobancos, coortes, modelos de doença (linhas celulares, animais).
6. Assegurar a continuidade e o mútuo reforço entre a ID&I e a prestação de cuidados de saúde, educação e proteção social: uma componente de investigação deve ser incorporada no acompanhamento de rotina das pessoas com doença rara.
7. Garantir (i) o financiamento da ID&I prioritária a nível adequado, (ii) a metodologia de avaliação de propostas de acordo com as melhores práticas e (iii) a avaliação dos ganhos em saúde a médio prazo atribuíveis à implementação desta agenda de ID&I.

#### **Lacunas de conhecimento identificadas:**

1. Desenvolvimento e validação de métodos de diagnóstico e prognóstico mais precoces (abreviando a “odisseia do diagnóstico”), menos invasivos e mais fiáveis (melhor sensibilidade, especificidade e valor preditivo) baseados na descoberta de novos biomarcadores.
2. Desenvolvimento e validação de novos métodos de prevenção do desenvolvimento e alteração do curso de doenças raras e das suas manifestações mais agressivas e incapacitantes.

---

<sup>3</sup> Alimentada pelos resultados da investigação multidisciplinar das ciências da vida, ciências da saúde e ciências sociais e humanas.

3. Desenvolvimento e validação de novas abordagens terapêuticas (fármacos, vetores, sistemas de entrega, terapêuticas não farmacológicas, ...) dirigidas a alvos terapêuticos definidos pelo mecanismo fisiopatológico – Medicina de Precisão.
4. Adequação da metodologia convencional dos ensaios clínicos à demonstração da qualidade, eficácia e segurança de novos medicamentos órfãos em pequenas populações nacionais de doentes, p ex, através de estudos multicêntricos ancorados nas redes europeias de centros de referência.
5. Avaliação de quais os modelos organizacionais que maximizam o impacto positivo das respostas disponíveis (de saúde, educativas e de proteção social) na qualidade de vida e no bem-estar das pessoas com doença rara e seus familiares e cuidadores.
6. Identificação dos fatores ambientais (p ex, socioeconómicos, culturais, demográficos, de acessibilidade, financeiros, ...) que podem dificultar a implementação, na vida real de comunidades concretas, das respostas disponíveis e motivar a conceção de medidas/estratégias inovadoras visando uma plena integração da pessoa com doença rara na sociedade.
7. Resposta aos desafios suscitados pela aplicação em larga escala das tecnologias “ómicas” no que respeita, p ex, (i) a análise e interpretação dos dados genómicos<sup>4</sup>, (ii) a demonstração da patogénicidade das variantes genéticas<sup>5</sup> e (iii) a gestão de grandes volumes de dados sensíveis (cf Regulamento Geral de Proteção de Dados da UE – 2016/679).

Agosto de 2018

---

<sup>4</sup> A sequenciação ainda não deteta todas as variantes com igual qualidade (sendo necessário melhorar a sensibilidade e especificidade). As variantes patogénicas estão perdidas no “palheiro” da variação genética normal. Devido à complexidade de utilização das ferramentas de bioinformática é necessário melhorar a capacitação e aumentar o número de recursos humanos nesta área.

<sup>5</sup> Pré-requisitos: estabelecimento do padrão de hereditariedade e fenotipagem “profunda” (p ex, usando a Human Phenotype Ontology). O valor dos ensaios funcionais depende da relevância do modelo experimental utilizado. É preciso aumentar a fiabilidade das bases de dados (epidemiológicos, genómicos, clínicos, demográficos, ...) tendo em vista melhorar a anotação do genoma humano (p ex, usando Gene Ontologies que caracterizam cada gene em termos de processo biológico/pathway, função molecular/bioquímica e componente celular onde os produtos génicos são ativos).