



Residência **RP** Pediátrica

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria

ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 05/03/2023

Data de Aprovação: 02/04/2023

FIQUE ALERTA!

Doenças raras: o que o pediatra necessita saber

Rare diseases: what pediatricians need to know

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido^{1,2}, Maria Helena Vaisbich³, Lilian Monteiro Pereira Palma⁴, Nilzete Liberato Bresolin⁵

Palavras-chave:

Doenças raras,
Genética humana,
Diagnóstico,
Equipe de assistência
ao paciente,
Triagem neonatal.

Resumo

Uma doença rara ou uma doença órfã é uma doença que afeta uma pequena porcentagem da população. A maioria dessas doenças estão presentes ao longo de toda a vida do paciente, ainda que os sintomas não apareçam imediatamente. Elas são frequentemente fatais ou cronicamente debilitante e o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares é significativo. Pacientes com doenças raras frequentemente experimentam atrasos no diagnóstico, o que pode impactar negativamente o manejo e adiar o tratamento. O teste genético familiar ou genotipagem em cascata de todos os indivíduos recém-diagnosticados pode acelerar o diagnóstico dessas doenças e permitir que mais pacientes sejam identificados em uma idade mais jovem. A assistência a pacientes com doenças crônicas e raras é complexa, principalmente pelo desconhecimento sobre a doença, o que dificulta o diagnóstico preciso e precoce, além da necessidade da realização de exames específicos, por vezes de alta complexidade e custo. Somam-se a esses fatores dificuldades na obtenção de tratamento adequado quando disponível, na conscientização do paciente e da família sobre a doença e na aderência ao tratamento. Abordagem multidisciplinar é muito importante: atendimento prestado por médico, enfermeiro, psicólogo, nutricionista e assistente social. Esses profissionais, além dos cuidados médicos, abordam as particularidades da doença e do tratamento, o impacto na vida do paciente e de sua família, a abordagem das questões psicológicas e sociais e orientações quanto a medicamentos e dietas.

Keywords:

Rare diseases,
Human genetics,
Diagnosis,
Patient care team,
Neonatal screening.

Abstract

Rare disease or an orphan disease is a disease that affects a small percentage of the population. Most of these diseases are present throughout the patients life, even if the symptoms do not appear immediately. They are often fatal or chronically debilitating and the impact on the quality of life of patients and their families is significant.

Patients with rare diseases often experience delays in diagnosis, which can negatively impact management and delay treatment. Familial genetic testing or cascade genotyping of all newly diagnosed individuals can speed up the diagnosis of these diseases and allow more patients to be identified at a younger age.

Care for patients with chronic and rare diseases is complex, mainly due to lack of knowledge about the disease, which makes accurate and early diagnosis difficult, in addition to the need to perform specific tests, which are sometimes highly complex and costly. Added to these factors are difficulties in obtaining adequate treatment when available, raising awareness of the patient and family about the disease and adherence to treatment.

A multidisciplinary approach is very important: care provided by a doctor, nurse, psychologist, nutritionist and social worker. These professionals, in addition to medical care, address the particularities of the disease and treatment, the impact on the life of the patient and his family, the approach to psychological and social issues, and guidance regarding medications and diets.

¹ Santa Casa de Belo Horizonte, Unidade de Nefrologia Pediátrica - Centro de Nefrologia - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

² Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade de Nefrologia Pediátrica - Departamento de Pediatria - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil.

³ Universidade de São Paulo, Instituto da Criança - Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina - São Paulo - São Paulo - Brasil.

⁴ Universidade Estadual de Campinas, Nefrologia Pediátrica - Hospital de Clínicas - Campinas - São Paulo - Brasil.

⁵ Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Pediatria - Nefrologia Pediátrica - Florianópolis - Santa Catarina - Brasil.

Endereço para correspondência:

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido.

Santa Casa de Belo Horizonte. Av. Francisco Sales, 1111 - Santa Efigênia - Belo Horizonte/MG - 30150-221. E-mail: mariagorettipenido@yahoo.com.br



INTRODUÇÃO

As doenças raras caracterizam-se por baixa prevalência¹. Entretanto aproximadamente 400 milhões de pessoas em todo o mundo são afetadas por uma delas^{2,3}.

O diagnóstico preciso e precoce dessas condições é um grande desafio porque geralmente elas se apresentam com uma grande variedade de manifestações. Até o momento, existem cerca de 7.000 doenças raras. Entretanto esse número está crescendo rapidamente e novas doenças raras são identificadas a cada semana^{2,3}.

Devido à sua raridade individual, essas doenças não são bem contempladas em sistemas de codificação de cuidados de saúde⁴. Isso contribui para a falta de reconhecimento de sua importância para planejamento da saúde e alocação de recursos, resultando em uma pobre compreensão de sua história natural e do conhecimento de sua epidemiologia⁴.

Existem vários milhares de doenças raras e o limite de raridade é definido em algumas regiões do mundo no contexto de regulamentos implementados para impulsionar o desenvolvimento de terapias para essas doenças^{4,5}. Utiliza-se o conceito de prevalência ou o número máximo de pacientes em uma região e varia aproximadamente de 1 em 10.000 a 1 em 1.000 pessoas. Segundo a definição na União Europeia, (Regulamento (CE) nº 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de dezembro de 1999) sobre medicamentos órfãos a prevalência não é superior a 1 em 2.000⁶.

Até recentemente não havia nenhum esforço sistemático para estabelecer um inventário de doenças raras, exceto no campo dos defeitos genéticos onde a organização “Herança Mendeliana no Homem” (OMIM - *Online Mendelian Inheritance in Man*) tinha começado a documentar conhecimentos sobre fenótipos genéticos como um *proxy* para genes humanos⁷. A compilação de um inventário de doenças raras começou sistematicamente em 1996, com um banco de dados chamado Orphanet, estabelecido pelo Instituto Nacional Francês de Saúde e Pesquisa Médica (*French National Institute of Health, Medical Research - FNIHMR*) e pelo Ministério da Saúde francês antes de se tornar uma Ação Conjunta entre os países-membros da União Europeia^{8,9}.

Orphanet coletou informações sobre doenças raras publicadas na literatura científica, classificou-as, e cada entidade clínica recebeu um número Orpha. Esse esforço foi apoiado pela Comissão Europeia que cofinanciou a Orphanet a partir de 2001, e estabeleceu uma Força-Tarefa de Doenças Raras para contribuir e para melhorar a codificação dessas doenças. Isso foi fundamental para que a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2007, utilizasse os dados da Orphanet para atualizar o CID10. Como consequência, em 2009, estabeleceu-se um Grupo Consultivo Temático da OMS para Doenças Raras⁹.

As doenças raras são importante problema de saúde pública. Todos os países são incentivados a ter um programa de pesquisa em doenças raras, com ênfase ajustada às suas capacidades, para que esses resultados possam impactar os programas de política de saúde pública. Essas doenças atingem

vários órgãos e todos os médicos estão envolvidos, em especial os pediatras, pois são eles que têm o primeiro contato com esses pacientes. Também é importante destacar que nefrologistas e neurologistas pediátricos têm papel importante nesse grupo de doenças, pois a maioria delas evolui com comprometimentos renais e neurológicos. Como exemplo, pode-se citar que as doenças renais raras compreendem mais de 300 distúrbios hereditários, congênitos ou adquiridos^{10,11}. Mais de dez por cento dos adultos e quase todas as crianças com doença renal crônica terminal (DRCT) sofrem de uma doença renal rara¹². A Rede Europeia de Referência para Doenças Renais Raras (*European Rare Kidney Disease Reference Network - ERKNet*) é uma das 24 Redes Europeias de Referência (*European Reference Networks - ERNs*) criadas pela União Europeia em 2017¹³. A ERKNet é um consórcio de 32 centros pediátricos e 20 centros de nefrologia para adultos com experiência específica em doenças renais raras. Ela visa melhorar a qualidade do acompanhamento de pacientes por meio da educação sistemática dos profissionais de saúde, desenvolvimento e implementação de diretrizes de melhores práticas, consultas virtuais com especialistas para casos desafiadores e promoção de atividades de pesquisa clínica¹⁴.

DIAGNÓSTICO

O processo de diagnóstico de doenças raras é muito longo para os pacientes e suas famílias. Para obter um diagnóstico preciso e em seguida receber um tratamento adequado, esses pacientes percorrem um exaustivo caminho. De acordo com Zurynski et al. (2017)¹⁵, o atraso no diagnóstico de doenças raras é entre seis e sete anos, e uma possível causa do atraso é a experiência e conhecimento limitados sobre doenças raras entre os médicos¹⁶⁻¹⁸.

As doenças raras podem apresentar um fenótipo heterogêneo, com uma grande variedade de sintomas e sinais (sintomas psiquiátricos, alterações comportamentais, deficiência intelectual, acometimento renal, acometimento sistêmico, etc.), relacionados entre outros com diferentes mutações genéticas¹⁹. Podem estar associadas a manifestações clínicas muito diversas e esse fato pode tornar o diagnóstico preciso e precoce extremamente difícil. Um diagnóstico tardio pode afetar negativamente a vida do paciente e, portanto, há uma necessidade urgente de aumentar o conhecimento científico e médico sobre doenças raras e conscientizar os estudantes de medicina educando-os sobre essas doenças^{20,21}.

Estudo realizado na Polônia com 346 estudantes de medicina mostrou que, enquanto 99,4% dos entrevistados já tinham ouvido falar do termo “doença rara” e 90,5% sabiam sua principal causa, apenas 11,5% acertaram sua prevalência. Apenas 35,3% sabiam qual é a porcentagem de doenças raras de caráter genético e 24,9% que elas são mais comuns em crianças. A maioria dos entrevistados acreditava que são principalmente os geneticistas (76,6%) e os pediatras (74,3%) que devem ser educados e treinados para identificar essas doenças. Embora 95,4% dos entrevistados percebessem seu conhecimento como

insuficiente ou muito ruim sobre as doenças raras, e 92,2% não se sentiam preparados para o cuidado desses pacientes, 45,7% acreditam que não é necessário adicionar um curso de doenças raras nos currículos médicos²¹.

Quando um novo paciente é diagnosticado com uma doença rara, deve ser traçado um heredograma ou outra forma de notação detalhada dos vínculos genéticos e história de saúde da família. Apesar de o heredograma ser uma ferramenta muito útil, prática, com consumo mínimo de tempo diante do conjunto de informações que oferece, muitos profissionais resistem a fazê-lo por acreditarem que não conseguirão traçar adequadamente. Além disso, alguns prontuários eletrônicos não estão aptos para a inserção de um heredograma e, dessa forma, registros escritos, descritivos, padronizados, podem ser substitutos adequados. Quando se analisa populações, eventualmente envolvendo centenas de pessoas, a estrutura do heredograma se torna limitada e complexa, e pode-se usar outras ferramentas de notação.

A triagem neonatal (teste do pezinho) é o maior programa de Saúde Pública ligado à genética em todo o mundo. No Brasil, geralmente é conduzido pelo sistema público de saúde. Em 2021, o Governo Federal ampliou para 50 o número de doenças que podem ser detectadas pelo teste do pezinho oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS). A Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021, alterou a Lei 8.069, de 13 de julho de 1990, e estabeleceu que a referida norma será implementada pelo Ministério da Saúde brasileiro²². Ocorrerá em cinco etapas, de forma escalonada, no prazo de um ano e de acordo com a seguinte ordem de progressão: a) primeira etapa: doenças relacionadas ao excesso de fenilalanina, toxoplasmose congênita e outras hiperfenilalaninemias; b) segunda etapa: galactosemias, aminoacidopatias, distúrbios do ciclo da ureia, distúrbios da beta-oxidação dos ácidos graxos; c) terceira etapa: doenças lisossômicas; d) quarta etapa: imunodeficiências primárias; e) quinta etapa: atrofia muscular espinhal²².

Essa ampliação da triagem neonatal é muito importante para os pacientes com doenças raras, pois a maioria dos casos manifestam-se na infância. Uma dificuldade extra é que alguns lugares ainda testam abaixo de 80% dos nascidos vivos. O pediatra deve sempre verificar qual foi a triagem efetivamente realizada. Assim, o teste do pezinho é a melhor ferramenta para aumento do diagnóstico de doenças raras, com a vantagem de permitir o tratamento mais precoce.

O QUE O PEDIATRA DEVE SABER SOBRE DOENÇAS RARAS

Nos pequenos pacientes, o pediatra tem função vital no diagnóstico precoce e encaminhamento, pois ele é o profissional que tem mais contato com essa realidade. Cerca de 70% das doenças raras se iniciam na infância e mais 10% se iniciam entre a infância e a vida adulta. Assim, os pediatras devem estar atentos aos sintomas e sinais para o reconhecimento da enfermidade objetivando melhorar a vida da criança.

As manifestações clínicas podem ser observadas desde o nascimento. Os defeitos congênitos, por exemplo, podem ser

observados nas crianças que nascem com algum tipo de malformação. A ultrassonografia pré-natal também pode identificar uma doença rara quando há defeitos congênitos. Posteriormente, durante a puericultura, também é possível identificar outros sinais e sintomas: a) a criança começa a sair da curva de crescimento esperada para sua idade, b) atraso do desenvolvimento, c) mudanças de postura, d) comunicação comprometida, e) poliúria, f) poli-dipsia, g) alterações oculares, h) comprometimentos musculares, i) deficiência intelectual, etc. São sinais e sintomas multifatoriais que podem ser observados por qualquer profissional de saúde^{23,24}.

Quanto ao acesso aos serviços especializados, esse ainda é um grande desafio para o SUS. A Rede de atenção deve servir a toda comunidade, independente do nível socioeconômico ou da região em que a criança se encontra. Para tanto, deve-se fazer investimentos em serviços públicos de referência, que garantam acesso a todas as pessoas que necessitam desse tipo de assistência. A atenção às doenças raras é subsidiada pelas políticas públicas no Brasil, e deve-se garantir seu acesso através de um sistema de regulação de vagas eficiente. É importante ressaltar que, em alguns casos, a judicialização acaba por priorizar o atendimento ou a realização de exames²³.

A Atenção Primária também pode contribuir muito no diagnóstico das crianças com doenças raras. A desospitalização dessas crianças com patologias complexas depende do apoio e colaboração da Atenção Primária. A linha de cuidado deve considerar a estrutura do SUS, com a capilaridade da Atenção Primária até os centros de referência de nível terciário. Os centros de referência são aqueles para atendimento integral das doenças raras, não focam apenas na doença, mas no indivíduo, de forma integral. Atualmente, há 17 centros no Brasil considerados como centros de referência para atendimento integral ao indivíduo com doença rara. Esses centros contam com recursos que permitem acesso a exames complementares de alta complexidade, por exemplo, o sequenciamento de DNA de próxima geração. Os recursos destinados aos centros de referência permitem o diagnóstico, identificação da etiologia das doenças, contato e orientações para as famílias, prognóstico e aconselhamento genético. Além disso, esses centros de referência podem apoiar a Atenção Primária no sentido de qualificar os profissionais para atender as crianças com doenças raras que fazem parte de sua rede. Dessa maneira, torna-se possível garantir que esta população esteja próxima de sua família, com cuidado qualificado, sendo acompanhada pela sua Unidade de Saúde e pelo centro de referência, sempre que necessário^{23,24}.

IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Os testes genéticos são indicados para identificar doenças genéticas raras. Ter acesso a testes e acompanhamento genético é fundamental para reduzir o tempo de espera para o diagnóstico de doenças raras e evitar as sequelas, muitas vezes irreversíveis. Além disso, o diagnóstico genético permite um correto aconselhamento genético e é fundamental para os pacientes planejarem suas vidas profissionais^{24,25}. O aconselhamento genético de todos os indivíduos

recém-diagnosticados pode acelerar o diagnóstico de doenças genéticas raras e permitir que mais pacientes sejam identificados em uma idade mais jovem. Eventualmente, não há necessidade de testes moleculares para todos os pacientes.

Outro ponto importante é o acesso aos exames genéticos capazes de diagnosticar com precisão doenças dessa natureza. Mesmo o cariótipo, exame existente há mais de 50 anos, ainda é de difícil acesso no SUS.

ASSISTÊNCIA MULTIDISCIPLINAR

A assistência a pacientes com doenças raras é complexa. Essa complexidade está relacionada à falta de conhecimento sobre essas doenças, à necessidade de exames específicos de alto custo, às dificuldades de obter um tratamento adequado quando disponível, à conscientização do paciente e da família sobre a doença e à aderência ao tratamento²⁶. Nesse sentido, a abordagem multidisciplinar é muito importante e envolve o atendimento prestado por profissionais que nem mesmo são classificados como “da área da saúde”, e são tão importantes quanto estes. Destacando a área de saúde, citamos os médicos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas e assistentes sociais. Todos esses profissionais mencionados, além dos cuidados médicos, abordam as particularidades da doença e do tratamento, o impacto na vida do paciente e de sua família, as questões psicológicas e sociais e as orientações quanto a medicamentos e dietas²⁶.

A enfermagem tem ação diferenciada no atendimento ambulatorial e hospitalar desses pacientes. Também deve trabalhar com a família a questão de ingestão hídrica e administração das medicações, conscientizando sobre os problemas decorrentes da má adesão. Ela também atua diretamente nos cuidados desses pacientes que evoluem para diálise²⁶.

A nutrição também tem um papel fundamental na condução desses pacientes que, em geral, são inapetentes e frequentemente é necessário aumentar a densidade calórica. É fundamental entender suas rotinas, horários dos medicamentos e do sono, estadios da doença renal crônica quando presente, e preferências alimentares para estabelecer um plano individualizado²⁶.

O diagnóstico de uma doença rara gera muito impacto familiar. Os conflitos internos dessa vivência dolorosa disparam mecanismos de defesa nos pais, que podem tentar, por exemplo, atribuir ao parceiro a culpa pela transmissão da doença, e por isso muitas vezes ocorre a separação do casal. Também pode abalar as condições financeiras da família, pois a mãe pode precisar parar de trabalhar para cuidar da criança. A rotina implacável de horários de medicações, especialmente no início, faz a vida da mãe girar apenas em torno do filho, e ela acaba abdicando de seus projetos pessoais. A peregrinação em médicos e as dificuldades em obter um diagnóstico repercutem na construção de vínculo entre mãe e bebê, com riscos para a boa organização psíquica da criança. Na adaptação à doença rara, a família pode exercer superproteção ansiosa sobre a criança, rejeição, denegação, onipotência ou, então, aceitação tolerante e realista²⁶.

CONCLUSÃO

As necessidades de diagnóstico, prevenção e tratamento dos pacientes com a maioria das doenças raras permanecem em grande parte não atendidas. Para algumas delas, a pesquisa e o desenvolvimento de medicamentos órfãos forneceram tratamentos adequados e bem-sucedidos^{27,28}. Todos os países são incentivados a implementar atividades de pesquisa dentro de suas capacidades para que todos os pacientes em todo o mundo tenham igual acesso às intervenções necessárias.

Embora haja um número crescente de campanhas e iniciativas com o objetivo de abordar a doença rara, incluindo a celebração do Dia das Doenças Raras em 28 ou 29 de fevereiro (organizado pela primeira vez em 2008 em vários países europeus e no Canadá), e a criação de muitos sites dedicados a elas e seus tipos particulares, ainda se observa um desconhecimento dessas doenças entre a população em geral^{21,29,30}, estudantes de medicina^{21,31-33} e profissionais de saúde, incluindo médicos e farmacêuticos^{21,34-37}. Entretanto, como as doenças raras são muito complexas e requerem atendimento multiprofissional, é fundamental a atuação não só de médicos da atenção primária, mas também de diversos especialistas, incluindo geneticistas, nefrologistas, neurologistas, psiquiatras, imunologistas, pediatras, farmacêuticos, enfermeiros, nutricionistas e fisioterapeutas.

REFERÊNCIAS

1. de la Paz MP, Villaverde-Hueso A, Alonso V, János S, Zurriaga O, Pollán M, et al. Rare diseases epidemiology research. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:17-39. DOI: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_2.
2. Klimova B, Storek M, Valis M, Kuca K. Global View on Rare Diseases: A Mini Review. *Curr Med Chem*. 2017;24(29):3153-8. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170511111803>
3. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):885-92. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61124>.
4. Aymé S, Bellet B, Rath A. Rare diseases in ICD11: making rare diseases visible in health information systems through appropriate coding. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Mar 26;10:35. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0251-8>
5. Segura-Bedmar I, Camino-Perdones D, Guerrero-Aspizua S. Exploring deep learning methods for recognizing rare diseases and their clinical manifestations from texts. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):263-86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04810-y>.
6. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products, 16 December 1999; [access in 15 Feb 2023]. Available from: <http://lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:en:PDF>.
7. Amberger JS, Bocchini CA, Schiettecatte F, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan;43(Database issue):D789-98. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>.
8. Rath A, Olry A, Dhombres F, Brandt MM, Urbero B, Aymé S. Representation of rare diseases in health information systems: the Orphanet approach to serve a wide range of end users. *Hum Mutat*. 2012;33(5):803-8. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22078>.
9. Orphanet: Orphanet 2013 Activity Report [Internet]. 2013; [acesso em 2023 Feb 16]. Available from: <http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/ActivityReport2013.pdf>.

10. Bassanese G, Wlodkowski T, Servais A, et al. The European Rare Kidney Disease Registry (ERKReg): objectives, design and initial results. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Jun;16(1):251. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01872-8>.
11. Devuyst O, Knoers NV, Remuzzi G, Schaefer F. Rare inherited kidney diseases: challenges, opportunities, and perspectives. *Lancet.* 2014;383(9931):1844-59. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60659-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60659-0).
12. Wühl E, van Stralen KJ, Wanner C, Ariceta G, Heaf JG, Bjerre AK, et al. Renal replacement therapy for rare diseases affecting the kidney: an analysis of the ERA-EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(4):1-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu030>.
13. Héon-Klin V. European reference networks for rare diseases: what is the conceptual framework? *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):137. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0676-3>.
14. European Rare Kidney Disease Reference Network (ERKNet). 2017; [access in 2023 Feb 20]. Available from: <https://erknet.org/index.php?id=home>.
15. Zurynski Y, Deverell M, Dalkeith T, Johnson S, Christodoulou J, Leonard H, et al. Australian children living with rare diseases: experiences of diagnosis and perceived consequences of diagnostic delays. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0622-4>.
16. Ts M, Jordanova R, Iskrov G, Stefanov R. General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria. *Georgian Med News.* 2011;(193):16-19.
17. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: a case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res.* 2019;8(4):252-9. DOI: <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01099>.
18. Elliott EJ, Zurynski YA. Rare diseases are a "common" problem for clinicians. *Aust Fam Phys.* 2015;44(9):630-33.
19. Moliner AM. Creating a European Union framework for actions in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:457-73. DOI: https://doi.org/10.1007/978-90-481-9485-8_25.
20. Haendel M, Vasilevsky N, Unni D, Bologna C, Harris N, Rehm H, et al. How many rare diseases are there? *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Feb;19(2):77-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00180-y>.
21. Domaradzki J, Walkowiak D. Medical students' knowledge and opinions about rare diseases: A case study from Poland. *Intractable Rare Dis Res.* 2019 Nov;8(4):252-9. DOI: <https://doi.org/10.5582/irdr.2019.01099>.
22. Brasil. Lei nº 14.154, de 26 de maio de 2021. *Diário Oficial da União*: 27 maio 2021, Edição: 99, Seção: 1, Página: 1. Órgão: Atos do Poder Legislativo; 2021; [acesso em 2023 Mar 18]. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/lei-n-14.154-de-26-de-maio-de-2021-322209993>.
23. Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira. Portal de Boas Práticas em Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente. Postagens: Principais Questões sobre Diagnóstico de Doenças Raras: o que precisamos saber? Rio de Janeiro, 10 mar. 2022; [acesso em 2023 Feb 20]. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-crianca/principais-questoes-sobre-diagnostico-de-doencas-raras-o-que-precisamos-saber/>.
24. Millán JM, García-García G. Genetic Testing for Rare Diseases. *Diagnosics.* 2022;12(4):809. DOI: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040809>.
25. Germain DP, Moiseev S, Suárez-Obando F, Al Ismaili F, Al Khawaja H, Altarecu G, et al. The benefits and challenges of family genetic testing in rare genetic diseases-lessons from Fabry disease. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 May;9(5):e1666. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1666>.
26. Vaisbich MH, Satiro CAF, Roz D, Nunes DAD, Messa ACHL, Lanetzi C, et al. Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. *J Bras Nefrol.* 2019 Jan/Mar;41(1):131-41. DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0139>.
27. Cornel MC, Rigter T, Jansen ME, Henneman L. Neonatal and carrier screening for rare diseases: how innovation challenges screening criteria worldwide. *J Community Genet.* 2021;12(2):257-65. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12687-020-00488-y>.
28. Forman J, Taruscio D, Llera VA, Barrera LA, Coté TR, Edfjäll C, et al. The need for worldwide policy and action plans for rare diseases. *Acta Paediatr.* 2012;101(8):805-7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02705.x>.
29. European Commission. Special Eurobarometer 361: European awareness on rare diseases. 2010; [access in 2023 Feb 20]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/rare_diseases/docs/ebs_361_en.pdf.
30. Walat A, Skoczylas MM, Welnicka A, et al. Wiedza Szczecinian na Temat Chorób Rzadkich [Szczecin Citizens' Knowledge about rare diseases]. *Ann Acad Med Stetin.* 2014;60(2):104-109.
31. Alam T, Hameed A, Naveed S, Sharif N. Rare diseases: Awareness amongst pharmacy students in Karachi, Pakistan. *J Pharm Pharm Sci.* 2016;4(1):95-101.
32. Medić B, Divac N, Stopić B, Savić-Vujović K, Glišić A, Cerovac N, et al. The attitudes of medical students towards rare diseases: A cross-sectional study. *Vojnosanit Pregl.* 2016;73(8):703-13. DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP150326094M>.
33. Jonas K, Waligóra M, Hołda M, Sulicka-Grodzicka J, Strach M, Podolec P, et al. Knowledge of rare diseases among health care students – the effect of targeted education. *Przegl Epidemiol.* 2017;71(1):80-9.
34. Miteva T, Jordanova R, Iskrov G, Stefanov R. General knowledge and awareness on rare diseases among general practitioners in Bulgaria. *Georgian Med News.* 2011;(193):16-19.
35. Engel PA, Bagal S, Broback M, Boice N. Physician and patient perceptions regarding physician training in rare diseases: The need for stronger educational initiatives for physicians. *J Rare Dis.* 2013;1:1-15.
36. Anderson M, Elliott EJ, Zurynski YA. Australian families living with rare disease: Experiences of diagnosis, health services use and needs for psychosocial support. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:22.
37. Zurynski Y, Gonzalez A, Deverell M, Phu A, Leonard H, Christodoulou J, et al. Rare disease: A national survey of paediatricians' experiences and needs. *BMJ Paediatr Open.* 2017;1(1):e000172.