

**UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL
ÁREA DO CONHECIMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E
ENGENHARIAS**

THAÍS MOURA LINZMAIER

**PROTÓTIPO DE UMA PLATAFORMA WEB SOBRE DOENÇAS
RARAS**

CAXIAS DO SUL

2024

THAÍS MOURA LINZMAIER

**PROTÓTIPO DE UMA PLATAFORMA WEB SOBRE DOENÇAS
RARAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial
à obtenção do título de Bacharel em
Ciência da Computação na Área do
Conhecimento de Ciências Exatas e
Engenharias da Universidade de Caxias
do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Luís
Notari

CAXIAS DO SUL

2024

THAÍS MOURA LINZMAIER

**PROTÓTIPO DE UMA PLATAFORMA WEB SOBRE DOENÇAS
RARAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Ciência da Computação na Área do Conhecimento de Ciências Exatas e Engenharias da Universidade de Caxias do Sul.
Aprovada em 27/11/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Daniel Luís Notari
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Prof. Dra. Helena Graziottin Ribeiro
Universidade de Caxias do Sul - UCS

Aline de Godoy
Universidade de Caxias do Sul - UCS

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão ao Professor Dr. Daniel Luís Notari, meu orientador, por sua paciência, orientação, incentivo e apoio ao longo do processo de realização deste Trabalho de Conclusão de Curso. Sem sua valiosa contribuição, não teria sido possível finalizar essa etapa tão importante da minha graduação.

Aos meus pais, Thereza e Paulo, à minha irmã Luíza e ao meu namorado Maksuan, meu agradecimento sincero pelo apoio emocional, paciência e compreensão durante as diversas etapas deste trabalho. Vocês foram fundamentais para que eu pudesse seguir em frente.

Aos meus amigos, Natália e Gustavo, agradeço pelo constante apoio e incentivo ao longo deste processo. A amizade e encorajamento de vocês foram essenciais para a realização deste trabalho.

À minha psicóloga, Gabriela Bachi, sou profundamente grata pelo apoio durante toda a graduação e, especialmente, durante a elaboração deste trabalho. Sua orientação me ajudou na jornada de autoconhecimento que me levou a escolher o tema de doenças raras para este TCC.

Agradeço imensamente aos médicos envolvidos no diagnóstico e tratamento ágil de uma doença rara que desenvolvi. Graças ao cuidado e dedicação de vocês, recuperei minha saúde e pude concluir a graduação que tanto sonhei.

Por fim, agradeço a todas as pessoas envolvidas, direta ou indiretamente, no cuidado dos pacientes com doenças raras. Sua dedicação e empenho fazem uma diferença significativa na vida de tantas pessoas e suas famílias. Aos profissionais de saúde, pesquisadores, cuidadores e voluntários, minha gratidão por seu trabalho incansável e por servirem de inspiração para este estudo. Suas contribuições são inestimáveis e fundamentais para o avanço do conhecimento e tratamento dessas condições.

RESUMO

As doenças raras são condições de saúde que afetam um número limitado de pessoas, mas possuem um grande impasse no diagnóstico e no tratamento devido à falta de conhecimento especializado. No Brasil, a escassez de informações e a formação inadequada dos profissionais da saúde sobre essas doenças contribuem para diagnósticos tardios e tratamentos equivocados. Plataformas como a *Orphanet* ajudam a preencher essa lacuna, fornecendo informações sobre doenças raras e facilitando a geração de conhecimento. Este projeto propõe o desenvolvimento de uma plataforma *web* com o objetivo de centralizar informações sobre doenças raras, visando melhorar o acesso de profissionais de saúde e pacientes a esses dados. O trabalho inclui a pesquisa e coleta de dados sobre doenças raras, a criação de uma base de dados em formato de *API*, e a implementação de uma *interface* de usuário simples para o acesso a esses dados. A plataforma foi projetada para permitir a atualização das informações por meio de artigos científicos e possui grande parte dos dados disponível em Português. O desenvolvimento deste projeto busca contribuir para a melhoria no diagnóstico e tratamento de doenças raras, oferecendo uma ferramenta que facilite o acesso a informações cruciais para os envolvidos no cuidado de pacientes com essas condições.

Palavras-chave: Doenças raras, base de dados, acesso à informação, engenharia de dados, saúde pública.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação em esquema dos dados dos arquivos de classificação das Doenças Alérgicas Raras da <i>Orphanet</i>	19
Figura 2 – Busca pela doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática na plataforma <i>OMIM</i>	20
Figura 3 – Busca pela doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática na plataforma <i>PubMed</i>	21
Figura 4 – <i>Interface</i> do aplicativo <i>Rare Disease Knowledge (RDK)</i>	23
Figura 5 – Busca por sintomas do aplicativo <i>RDK</i>	23
Figura 6 – Resultado da busca por sintomas do aplicativo <i>RDK</i>	24
Figura 7 – Filtro por idade de início dos sintomas do aplicativo <i>RDK</i>	25
Figura 8 – Página de detalhes da doença do aplicativo <i>RDK</i>	26
Figura 9 – Categorias do aplicativo <i>TreatableID</i>	28
Figura 10 – Detalhes das categorias do aplicativo <i>TreatableID</i>	28
Figura 11 – Aba de detalhes da doença do aplicativo <i>TreatableID</i>	29
Figura 12 – Aba de sinais e sintomas do aplicativo <i>TreatableID</i>	29
Figura 13 – Aba de diagnóstico do aplicativo <i>TreatableID</i>	30
Figura 14 – Aba de tratamento do aplicativo <i>TreatableID</i>	30
Figura 15 – Aba de doenças do aplicativo <i>TreatableID</i>	31
Figura 16 – Página de busca inicial do site <i>PubCaseFinder DiseaseSearch</i>	32
Figura 17 – Página de busca do site <i>PubCaseFinder DiseaseSearch</i> com resultados da aba de doenças raras.	33
Figura 18 – Lista de relatórios de caso da doença publicados no <i>PubMed</i> como resultado da busca do site <i>PubCaseFinder DiseaseSearch</i>	33
Figura 19 – Lista de características clínicas da doença como resultado da busca do site <i>PubCaseFinder DiseaseSearch</i>	34
Figura 20 – Arquitetura da aplicação.	38
Figura 21 – Catálogo de dados da aplicação.	40
Figura 22 – Modelo de dados da aplicação.	45
Figura 23 – Estrutura de pastas da aplicação.	46
Figura 24 – Tabela de sintomas no Supabase.	51
Figura 25 – Negativa do pedido de acesso aos dados de tratamento e diagnóstico da <i>Orphanet</i>	53
Figura 26 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Dermatológicas Raras selecionada.	55
Figura 27 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Dermatológicas Raras com a doença Xeroderma pigmentoso sendo pesquisada e selecionada.	56

Figura 28 – Página de detalhes da doença Xeroderma pigmentoso.	56
Figura 29 – Descrição da doença Xeroderma pigmentoso.	57
Figura 30 – Artigos sobre a doença Xeroderma pigmentoso.	57
Figura 31 – Alguns sintomas da doença Xeroderma pigmentoso.	58
Figura 32 – Informações avançadas sobre a doença Xeroderma pigmentoso.	59
Figura 33 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Neurológicas Raras selecionada.	60
Figura 34 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Neurológicas Raras com a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática sendo pesquisada e selecionada.	61
Figura 35 – Página de detalhes da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.	62
Figura 36 – Descrição da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática indisponível em Português.	62
Figura 37 – Descrição da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática disponível em Inglês.	63
Figura 38 – Artigos sobre a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.	63
Figura 39 – Sintomas da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.	64
Figura 40 – Informações avançadas sobre a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.	65
Figura 41 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Renais Raras selecionada.	66
Figura 42 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Renais Raras com a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina sendo pesquisada e selecionada.	66
Figura 43 – Página de detalhes da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	67
Figura 44 – Descrição da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	67
Figura 45 – Artigos sobre a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	68
Figura 46 – Alguns sintomas da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	69
Figura 47 – Informações avançadas sobre a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela resumida das plataformas internacionais relacionadas a doenças raras.	34
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DMHs	Distúrbios Metabólicos Hereditários
ICIMD	<i>International Classification of Inherited Metabolic Disorders</i>
RDK	<i>Rare Disease Knowledge</i>
HPO	<i>Human Phenotype Ontology</i>
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>
PMC	<i>PubMed Central</i>
GTR	<i>Genetic Testing Registry</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	Objetivos	13
1.1.1	Objetivo geral	13
1.1.2	Objetivos específicos	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1	Conceitos Importantes	15
2.2	Engenharia de dados	16
2.3	Fontes de dados	17
2.3.1	<i>Orphanet</i>	17
2.3.2	<i>OMIM</i>	20
2.3.3	<i>PubMed</i>	20
2.4	Classificações e codificações	21
2.5	Plataformas de Doenças Raras	22
2.5.1	Análise do aplicativo <i>Rare Disease Knowledge (RDK)</i> no Contexto do Acompanhamento de Doenças Raras	22
2.5.2	RarasNet	27
2.5.3	Plataforma Digital para Melhoria de Diagnóstico e Cuidados para Distúrbios Metabólicos Hereditários	27
2.5.4	Pesquisa de doenças raras utilizando a ferramenta <i>PubCaseFinder DiseaseSearch</i>	31
2.6	Resumo das fontes de dados	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	36
3.1	Problema de pesquisa	36
3.2	Requisitos de Software	37
3.2.1	Funcionalidades da plataforma	37
3.3	Arquitetura	37
3.3.1	Tecnologias utilizadas	37
3.3.1.1	<i>Orphadata</i>	38
3.3.1.2	<i>NCBI</i>	38
3.3.1.3	<i>Python</i>	39
3.3.1.4	<i>Supabase</i>	39
3.3.1.5	<i>Reflex</i>	39
3.4	Catálogo de Dados	39
3.4.1	Descrição das tabelas e campos do catálogo de dados	40

3.4.1.1	Tabela tipo heranca	40
3.4.1.2	Tabela doenca heranca	41
3.4.1.3	Tabela doenca	42
3.4.1.4	Tabela idade inicio sintomas	42
3.4.1.5	Tabela doenca idade inicio sintomas	42
3.4.1.6	Tabela classificacao	43
3.4.1.7	Tabela classificacao doenca	43
3.4.1.8	Tabela doenca hpo frequencia	43
3.4.1.9	Tabela sinonimos	44
3.4.1.10	Tabela hpo	44
3.4.1.11	Tabela frequencia	44
3.5	Modelo de Dados	45
4	IMPLEMENTAÇÃO	46
4.1	Arquitetura de Software	46
4.2	Detalhes de Implementação	47
4.2.1	Fluxo de dados	47
4.2.1.1	Obtenção de dados	48
4.2.1.2	Tratamento de dados	50
4.2.1.3	Armazenamento de dados	51
4.2.1.4	Disponibilização de dados	51
4.2.1.5	Apresentação dos dados	52
4.3	Problemas e Soluções	52
5	ESTUDO DE CASO	55
5.1	Xeroderma pigmentoso	55
5.2	Hipertensão Intracraniana Idiopática	59
5.3	Deficiência de Alfa-1 Antitripsina	65
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

Uma doença rara é uma condição de saúde que afeta um número limitado de pessoas em comparação a outras doenças mais prevalentes na população em geral (RICHTER *et al.*, 2015).

As doenças raras são negligenciadas pela educação medicinal, o que acarreta em diagnósticos tardios, equivocados ou tratamento impróprio, o que resulta em cuidados precários com o paciente (I *et al.*, 2023).

No Brasil, um estudo sobre a busca pelo diagnóstico e tratamento para doenças genéticas raras revela que o itinerário dos pacientes até os serviços de genética dos centros de referência é bastante diversificado. Um dos principais motivos para essa variação é a passagem por vários especialistas até se chegar ao diagnóstico correto. Essa peregrinação é frequentemente causada pela falta de conhecimento dos profissionais da atenção básica sobre as doenças genéticas raras devido à falta de contato com doenças raras durante a sua formação (IRIART *et al.*, 2019).

Para auxiliar na resolução dessa lacuna de informações, existem plataformas, como a *Orphanet*¹, que buscam ajudar diferentes públicos a acessar informações de qualidade em meio à vasta quantidade de dados disponíveis, fornecer meios para identificar pessoas com doenças raras e contribuir para a geração de conhecimento por meio da produção de dados científicos em larga escala, computáveis e reutilizáveis (ORPHANET, 2024a).

Por meio da utilização de técnicas de engenharia de dados, este projeto busca auxiliar na disseminação da informação sobre doenças raras no país, apresentando um protótipo de uma plataforma *web*, visando diminuir a lacuna de conhecimento de profissionais da saúde e pacientes.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo deste trabalho de conclusão de curso é desenvolver uma plataforma *web* que centralize informações sobre doenças raras.

1.1.2 Objetivos específicos

- Pesquisar e coletar dados sobre doenças raras, incluindo sintomas, tratamentos e características.

¹ <https://www.orpha.net/>

- Criar uma base de dados em formato de *API* que contenha informações confiáveis e atualizadas de publicações médicas, artigos científicos e outras bases de dados com a mesma finalidade.
- Implementar a plataforma *web*, projetando uma interface de usuário que permita a navegação e busca de informações.
- Desenvolver funcionalidades que permitam a atualização contínua dos dados, garantindo que as informações sejam sempre atuais.
- Disponibilizar as informações em Português.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Neste capítulo, serão abordados conceitos em genética e doenças raras, engenharia de dados, fontes de dados, classificações e codificações biológicas, plataformas internacionais e nacionais relacionadas a doenças raras, bem como uma tabela resumida das mesmas.

2.1 CONCEITOS IMPORTANTES

O gene é uma sequência de DNA, cujos segmentos não precisam ser fisicamente contíguos, que especifica um ou mais RNAs ou proteínas relacionados. Esses produtos são ativados por redes de transcrição e também atuam como elementos dessas redes. Os genes frequentemente exercem efeitos indiretos ou resultam da atividade de elementos das redes de transcrição, produzindo efeitos fenotípicos mais diretos (PORTIN; WILKINS, 2017).

O fenótipo é a expressão observável do genótipo de um indivíduo. Enquanto genótipos afetam proteínas, células e vias biológicas, os fenótipos são facilmente identificados através de características visíveis, sinais e sintomas de uma doença (SCHULZE; MCMAHON, 2004).

Uma doença rara é uma condição de saúde que afeta um número limitado de pessoas em comparação a outras doenças mais prevalentes na população em geral. No entanto, não existe um consenso sobre essa definição (RICHTER *et al.*, 2015). A definição de doença rara varia entre países, sendo impactada por políticas públicas, decretos, existência de tratamento adequado e gravidade da doença. Na Argentina, uma doença é caracterizada como rara quando afeta uma em cada 2000 mil pessoas. Nos Estados Unidos, por outro lado, essa definição é aplicada quando a doença afeta menos de 200,000 mil pessoas no país (MAYRIDES; CASTILLA; SZELEPSKI, 2020; FDA, 2022). Exemplos de doenças raras são Hipertensão Intracraniana Idiopática¹, Deficiência de Alfa-1 Antitripsina² e Paquioníquia Congênita³ (NORD, 2024).

Um distúrbio genético é uma doença causada completamente ou parcialmente por uma mutação fora do esperado na sequência de um DNA. Doenças genéticas podem ser causadas por mutação em um gene (doença monogênica), mutações em múltiplos genes (doença hereditária multifatorial), pela combinação de mutações genéticas e fatores ambientais, ou por danos nos cromossomos (mudanças no número ou estrutura de cromossomos inteiros, estruturas essas que

¹ A hipertensão intracraniana idiopática é um distúrbio neurológico caracterizado por aumento isolado da pressão intracraniana que se manifesta com dores de cabeça recorrentes e persistentes, náuseas, vômitos, obstrução progressiva e transitória do campo visual, papiledema. A perda visual pode ser irreversível. (ORPHANET, 2012).

² A deficiência de Alfa-1 Antitripsina (AATD) é uma doença genética que se manifesta por enfisema pulmonar, cirrose hepática e, mais raramente, por paniculite. AATD é caracterizada por baixos níveis séricos de AAT, principal inibidor de proteases (PI) no soro humano. (ORPHANET, 2008).

³ A Paquioníquia Congênita é uma doença genética da pele rara que apresenta predominantemente queratodermia palmoplantar dolorosa, espessamento das unhas, quistos e placas brancas que afetam a língua e a mucosa oral (ORPHANET, 2022).

carregam genes). Exemplos de doenças genéticas são: Retinite pigmentar⁴, Síndrome de *Down*⁵ e Doença de *Chron*⁶ (NHGRI, 2024).

Distúrbios Metabólicos Hereditários (DMHs) são condições genéticas que resultam em problemas no metabolismo. A maioria das pessoas com esse tipo de distúrbio possui um gene defeituoso que resulta em uma deficiência de enzimas. Existem centenas de DMHs e seus sintomas, tratamentos e prognósticos podem variar amplamente. Exemplos de DMHs são: Síndrome de *Hurler*⁷, Doença de *Niemann-Pick* C⁸ e Doença *Tay-Sachs*⁹ (HOFFMAN, 2023).

2.2 ENGENHARIA DE DADOS

A engenharia de dados estabelece a infraestrutura e os processos necessários para extrair, transformar e carregar dados de diversas fontes em um formato que seja consumível por aplicações. Os engenheiros de dados atuam garantindo o fluxo de informações desde seu estado bruto até um formato utilizável, aplicando diversas habilidades técnicas, incluindo modelagem de dados, armazenamento de dados, gerenciamento de qualidade de dados e a utilização de ferramentas e *frameworks* especializados.

O principal modelo de fluxo de informações em engenharia de dados é o *ETL* (*Extract, Transform, Load*), em Português, extração, transformação e carregamento de dados.

Na etapa de extração são utilizadas várias técnicas para extrair dados de diversas fontes. Isso pode envolver a escrita de *scripts* personalizados para interagir com bancos de dados relacionais ou *APIs*, o aproveitamento de ferramentas de integração de dados com conectores pré-construídos, ou a utilização de protocolos de transferência de arquivos (*FTPs*) para transferências de dados programadas. A escolha do método de extração depende da fonte de dados específica, sua acessibilidade e o volume de dados sendo extraído.

Na etapa de transformação de dados, diversas técnicas são utilizadas para torná-los utilizáveis.

⁴ A retinite pigmentar é uma degeneração bilateral lenta e progressiva da retina e do epitélio pigmentado, causada por várias mutações genéticas. Os sintomas incluem cegueira noturna e perda de visão periférica (MEHTA, 2022).

⁵ A Síndrome de *Down* é uma anomalia no cromossomo 21 que pode causar deficiência intelectual, microcefalia, baixa estatura e face característica (POWELL-HAMILTON, 2023).

⁶ A doença de *Crohn* é uma doença inflamatória crônica transmural que normalmente afeta o íleo distal e o colo, mas pode ocorrer em qualquer parte do trato gastrointestinal. Os sintomas incluem diarreia e dor abdominal. Abscessos, fístulas internas e externas e obstruções intestinais podem estar presentes. Sintomas extraintestinais, particularmente artrite, podem ocorrer (WALFISH; COMPANIONI, 2023).

⁷ A Síndrome de *Hurler* é a forma mais grave de mucopolissacaridose tipo 1, uma doença de armazenamento lisossomal, rara, caracterizada por anomalias esqueléticas, doença cardíaca, disfunção respiratória, aumento do baço e fígado, facies característica e redução da esperança média de vida (ORPHANET, 2014).

⁸ A doença de *Niemann-Pick* tipo C, distinta das formas tipos A e B, é uma lipidose lisossomal complexa que resulta em hepatosplenomegalia e envolvimento neurológico progressivo (ORPHANET, 2006).

⁹ A doença *Tay-Sachs* é uma doença lisossômica autossômica recessiva rara caracterizada pelo acúmulo de gangliosídeos GM2 no sistema nervoso devido à deficiência de hexosaminidase A como consequência de variantes patogênicas bialélicas no gene HEXA (ORPHANET, 2023).

A limpeza aborda inconsistências e erros dentro dos dados extraídos. Isso pode envolver identificação e correção de valores ausentes, tratamento de valores atípicos, padronização de formatos de dados (por exemplo, formatos de data, unidades monetárias) e resolução de problemas de integridade de dados (por exemplo, registros duplicados).

A transformação de dados modifica a estrutura e o conteúdo dos dados para torná-los adequados para análise. Isso pode envolver a normalização de dados para garantir consistência na representação de dados de diferentes fontes (por exemplo, primeira forma normal, segunda forma normal), agregação de dados para consolidar dados em níveis mais altos de granularidade (por exemplo, números de vendas diárias para totais mensais) e derivação de dados para criar novos pontos de dados baseados em dados existentes (por exemplo, cálculo de margens de lucro).

A definição de esquema estabelece a estrutura e organização dos dados dentro do armazenamento de dados de destino. São definidos os tipos de dados, restrições (por exemplo, chaves primárias, chaves estrangeiras) e relações de dados para garantir uma recuperação e análise eficiente dos dados dentro das aplicações de destino.

Assim que os dados forem transformados em um formato utilizável, o processo de *ETL* os carrega na plataforma de armazenamento designada. Isso tipicamente envolve escrever dados para o banco de dados de uma maneira eficiente e estruturada (PATTYAM, 2021).

2.3 FONTES DE DADOS

Nesta seção serão abordadas fontes de dados biológicos relacionados a doenças raras, como *Orphanet*, *OMIM* e *PubMed*.

2.3.1 *Orphanet*

A *Orphanet* foi criada na França em 1997, durante o advento da *Internet*, com o objetivo de reunir conhecimentos escassos sobre doenças raras e, assim, melhorar o diagnóstico, os cuidados e o tratamento de pacientes com essas condições. A plataforma visa enfrentar os desafios de um cenário político, científico e tecnológico em rápida evolução. Além disso, busca ajudar diferentes públicos a acessar informações de qualidade em meio à vasta quantidade de dados disponíveis, fornecer meios para identificar pessoas com doenças raras e contribuir para a geração de conhecimento por meio da produção de dados científicos em larga escala, computáveis e reutilizáveis (ORPHANET, 2024a).

A *Orphanet* possui uma divisão de serviços específica para disponibilização dos dados da sua base científica, chamada *Orphadata*. A *Orphadata* disponibiliza esses dados em diversos formatos, como: arquivos *XML* (*Extensible Markup Language*) e *JSON* (*JavaScript Object Notation*), *APIs* (*Application Programming Interface*), *ORPHApackets* e *FAIR Data Point*. Dentre as bases de dados fornecidas existem informações sobre:

- Doenças raras alinhadas com suas terminologias e bases de dados.
- Classificação de doenças raras (Figura 1).
- Linearização de doenças raras.
- Genes associados a doenças raras.
- Sinais e sintomas clínicos em doenças raras.
- Epidemiologia de doenças raras.
- História natural de doenças raras.
- Doenças raras e consequências funcionais.

A atualização dessas informações ocorre duas vezes por ano (ORPHANET, 2024b).

2.3.2 OMIM

O *Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)* fornece um sumário detalhado de genes humanos e fenótipos genéticos, sendo atualizado diariamente. O *OMIM* oferece visões gerais completas sobre todos os distúrbios mendelianos conhecidos e mais de 16,000 mil genes, com foco na relação entre fenótipo e genótipo. As entradas do *OMIM* incluem *links* para outros recursos genéticos, facilitando a pesquisa e a integração de informações. O compêndio é publicado e mantido pelo Instituto de Medicina Genética *McKusick-Nathans* da Escola de Medicina da Universidade *Johns Hopkins*, sob a direção da Dra. Ada Amosh (OMIM, 2024).

A Figura 2 demonstra os resultados de uma pesquisa por resultados relacionados à doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Figura 2 – Busca pela doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática na plataforma *OMIM*.

The screenshot displays the OMIM website interface. At the top, there is a navigation bar with links: About, Statistics, Downloads, Contact Us, MIMmatch, Donate, Help, and a question mark icon. Below this is a search bar labeled "Search OMIM..." with a magnifying glass icon and an "Options" dropdown. The main content area shows the entry for 243200, titled "INTRACRANIAL HYPERTENSION, IDIOPATHIC". To the left of the title is a "Table of Contents" with links: Title, Clinical Synopsis, Text, See Also, References, Contributors, Creation Date, and Edit History. Below the title, there is a section for "Alternative titles; symbols" listing "PSEUDOTUMOR CEREBRI". A dropdown menu labeled "Clinical Synopsis" is visible. To the right of the main content, there is a section for "External Links" with a dropdown menu showing "Clinical Resources" and links to "Clinical Trials", "EuroGentest", "GARD", and "OrphaNet". The entry text begins with "Buchheit et al. (1969) described 2 sisters with idiopathic intracranial hypertension with papilledema (pseudotumor cerebri). Traviesa et al. (1976) described 3 affected sisters. The patients are typically young females who are obese and may be..."

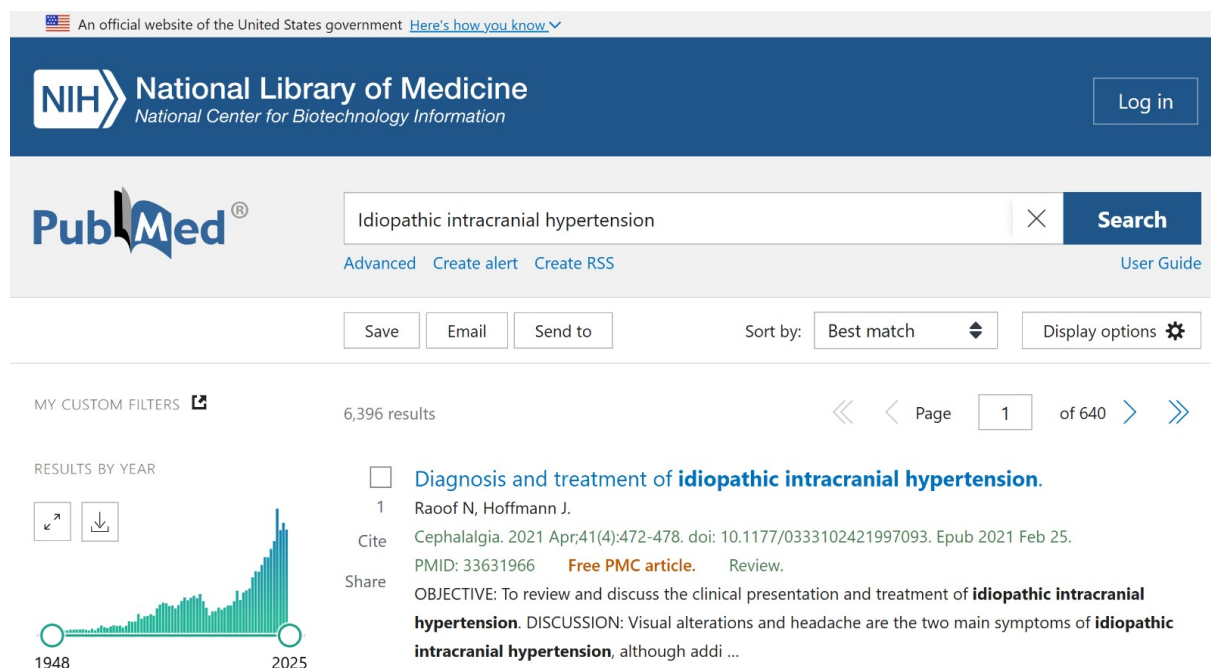
Fonte: OMIM, 2024.

2.3.3 PubMed

PubMed Central (PMC) é um arquivo de texto completo gratuito de literatura de revistas biomédicas e de ciências biológicas da Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA (*NIH/NLM*). O *NLM* possui o objetivo de coletar, indexar, preservar e disponibilizar literatura biomédica e relacionada à saúde da atualidade e do passado. Como tal, o *PMC* foi designado para fornecer acesso permanente a todo o seu conteúdo, mesmo à medida que a tecnologia evolui (PUBMED, 2024).

A Figura 3 demonstra os resultados de uma pesquisa por resultados relacionados à doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Figura 3 – Busca pela doença rara Hipertensão Intracraniana Idiopática na plataforma *PubMed*.



Fonte: PUBMED, 2024.

2.4 CLASSIFICAÇÕES E CODIFICAÇÕES

Nessa seção serão apresentadas classificações e codificações utilizadas na área da computação aplicada a ciências da saúde.

International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD) é uma classificação hierárquica e agrupada de todos os distúrbios metabólicos hereditários atualmente conhecidos. A *ICIMD* inclui toda condição genética primária na qual a alteração de uma via bioquímica é intrínseca a características bioquímicas, clínicas e/ou fisiopatológicas específicas. Seu objetivo é facilitar o entendimento das interconexões entre condições possuem características funcionais, clínicas e diagnósticas em comum (ICIMD, 2024).

O projeto *Human Phenotype Ontology (HPO)*, Ontologia do Fenótipo Humano em Português, fornece um vocabulário padronizado de anormalidades fenotípicas encontradas em doenças humanas. Cada termo no vocabulário descreve uma anormalidade fenotípica, como a Comunicação Interatrial (CIA). O *HPO* está atualmente sendo desenvolvida utilizando literatura médica, *Orphanet*, *DECIPHER* e *OMIM*. Atualmente, existem mais de 13,000 mil termos e mais de 156,000 mil anotações sobre doenças hereditárias. O projeto também faz parte do desenvolvimento de *software* para diagnóstico diferencial baseado em fenótipo, diagnóstico genômico e pesquisa translacional (HPO, 2024).

O *Mondo* é uma ontologia construída de forma semiautomática que integra vários re-

curios de doenças para gerar uma ontologia coerente e consolidada. As versões originais do Mondo foram construídas de forma automática e utilizavam os identificadores dos bancos de dados e ontologias de origem. Posteriormente, foram adicionados axiomas cruzados manualmente curados, e um sistema de identificadores nativo do Mondo foi implementado para evitar conflito com os bancos de dados de origem (MONDO, 2024).

O *Genetic Testing Registry (GTR)* oferece um local central para a submissão voluntária de informações sobre testes genéticos por parte dos provedores. O escopo inclui o propósito do teste, metodologia, validade, evidências da utilidade do teste e contatos e credenciais do laboratório. O objetivo principal do *GTR* é avançar a saúde pública e a pesquisa sobre a base genética da saúde e das doenças (NLM, 2024).

2.5 PLATAFORMAS DE DOENÇAS RARAS

Nesta seção serão apresentados aplicativos relacionados a doenças raras, incluindo o *RDK*, da *Orphanet*, o *RarasNet*, o *TreatableID* e o *PubCaseFinder DiseaseSearch*.

2.5.1 Análise do aplicativo *Rare Disease Knowledge (RDK)* no Contexto do Acompanhamento de Doenças Raras

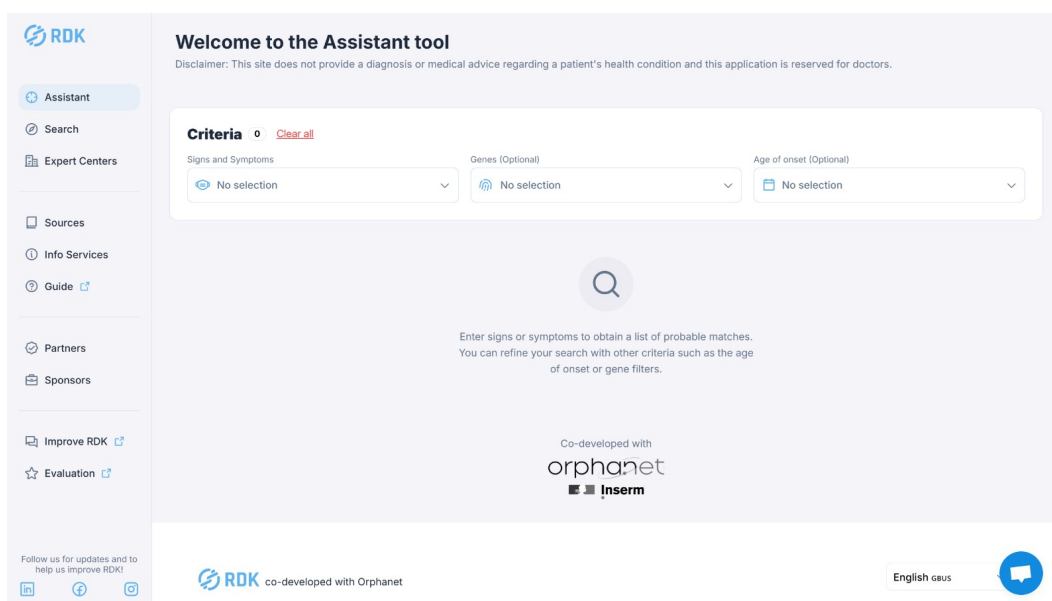
O aplicativo *RDK*¹⁰ é um *software* para dispositivos médicos utilizado como mecanismo de busca. A plataforma permite que os usuários, especialmente profissionais da área da saúde, identifiquem doenças raras por meio de sintomas e os direciona a centros especializados para diagnóstico (KNOW, 2024).

O usuário pode inserir um sintoma na aplicação, a qual direciona a uma lista de doenças raras com suas informações, diretrizes, sintomas, genes, publicações e informações de contato dos centros especializados que tratam a doença rara identificada. O *RDK* também proporciona um mecanismo de busca para uma doença rara específica, sintoma, gene ou centro especializado (KNOW, 2024).

Ao entrar na aplicação *web*, o usuário é direcionado para a página *Assistant* (Assistente), onde existe uma barra denominada *Criteria* (Critérios de busca) e três listas *drop-down*: *Signs and Symptoms*, *Genes (Optional)* e *Age of Onset (Optional)*. Respectivamente, sinais e sintomas, genes (opcional) e idade de início (opcional) (Figura 4).

¹⁰ <https://rdk.asweknow.com/en/assistant>

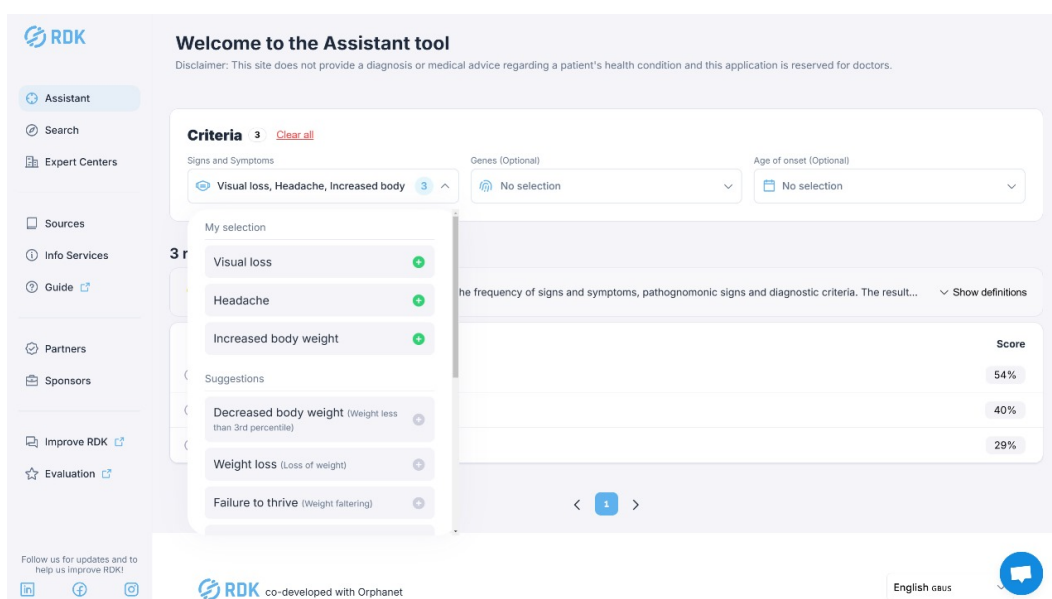
Figura 4 – Interface do aplicativo RDK.



Fonte: RDK, 2024.

A ferramenta *Assistant* é projetada para aceitar uma grande variedade de sinais e sintomas. O usuário pode escrever qualquer combinação de sinais e sintomas que observar em um paciente. Enquanto o usuário digita, a ferramenta sugere sintomas para assegurar uma entrada de dados precisa e abrangente. Quando os sintomas são inseridos, a ferramenta gera uma lista de doenças raras correlacionadas com os sintomas providos (KNOW, 2024) (Figura 5).

Figura 5 – Busca por sintomas do aplicativo RDK.



Fonte: RDK, 2024.

Cada uma das doenças na lista é acompanhada de uma pontuação. A pontuação representa a probabilidade da doença estar correlacionada com os sintomas fornecidos. A mesma é calculada com base na frequência média de cada sintoma no contexto da doença rara listada. Uma pontuação mais alta indica uma chance maior de haver correlação entre os sintomas fornecidos e a doença (KNOW, 2024) (Figura 6).

Figura 6 – Resultado da busca por sintomas do aplicativo *RDK*.

The screenshot displays the 'Welcome to the Assistant tool' interface. It includes a sidebar with navigation options like Assistant, Search, Expert Centers, Sources, Info Services, Guide, Partners, Sponsors, Improve RDK, and Evaluation. The main area shows search criteria: 'Visual loss, Headache, Increased body' (3 criteria), 'Genes (Optional)' (No selection), and 'Age of onset (Optional)' (No selection). Below, it lists '3 results' with a 'Score' column. The results are as follows:

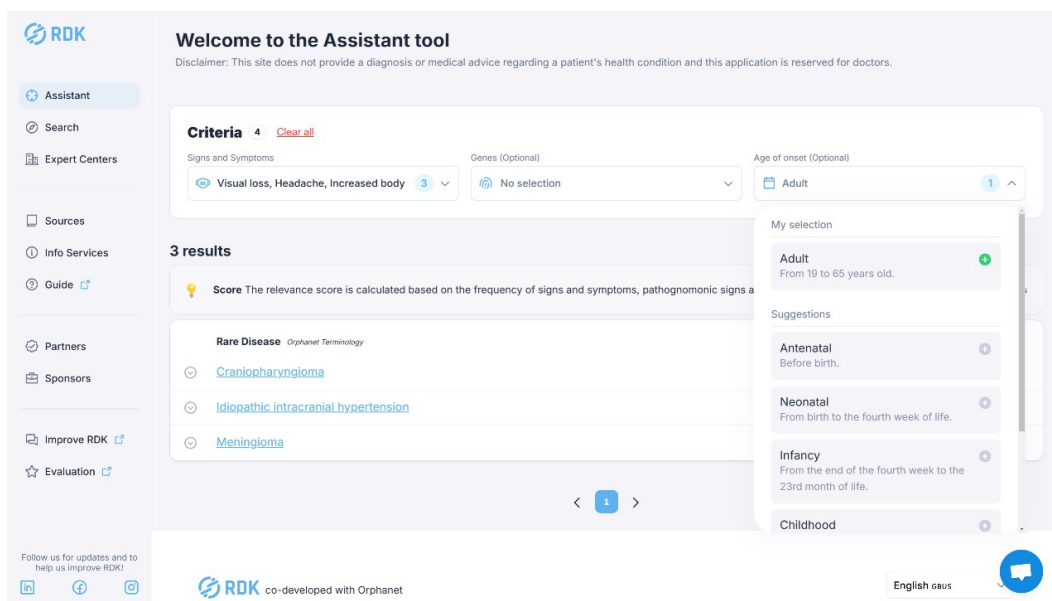
Rare Disease	Orphanet Terminology	Score
Craniopharyngioma		54%
Idiopathic intracranial hypertension		40%
Meningioma		29%

The interface also features a disclaimer, a 'Show definitions' link, and a footer with social media links, the RDK logo (co-developed with Orphanet), and a language selector set to 'English us'.

Fonte: RDK, 2024.

Para resultados mais precisos, é possível adicionar a idade de início do aparecimento dos sintomas, o que ajuda a limitar os resultados para o encaixe de doenças que tipicamente são manifestadas em faixas de idade específicas (Figura 7). Adicionalmente, é possível aprofundar a pesquisa adicionando genes (KNOW, 2024).

Figura 7 – Filtro por idade de início dos sintomas do aplicativo *RDK*.



Fonte: RDK, 2024.

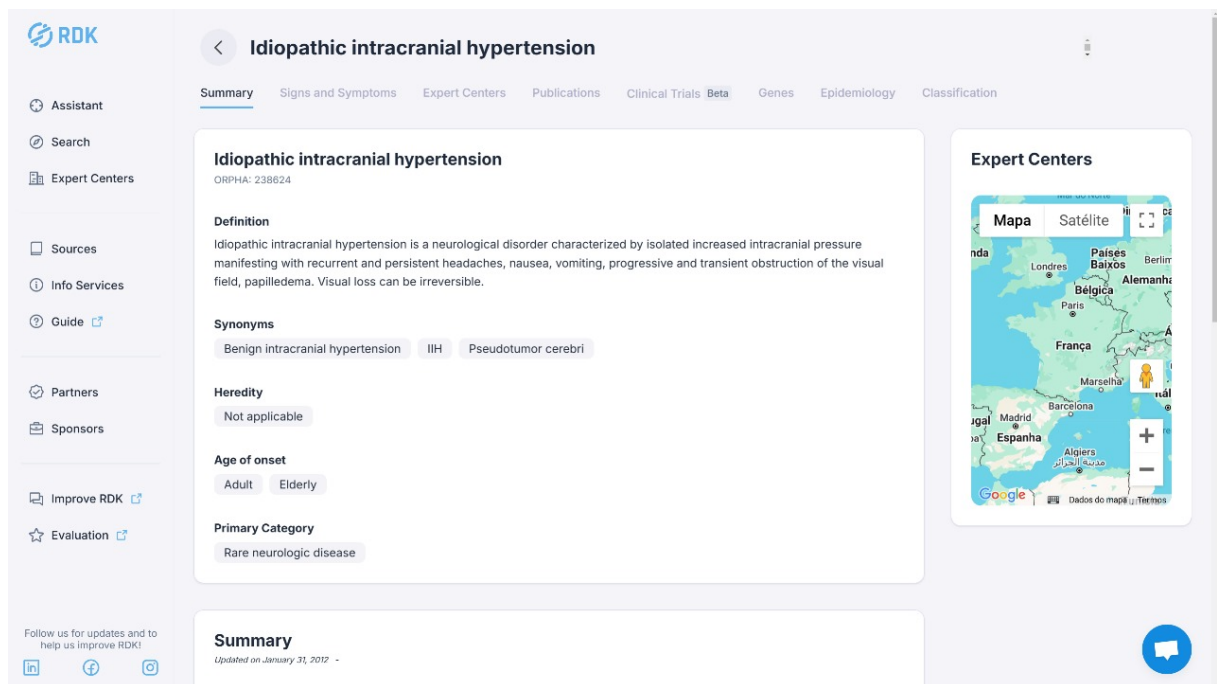
Depois de selecionar uma das doenças da página de resultados, o usuário é direcionado para a página de detalhes da doença. Essa página é um recurso abrangente, contendo diversas seções com informações específicas sobre a doença. Incluindo:

- **Descrição Geral:** Uma visão geral da doença, incluindo sua natureza e características gerais.
- **Idade de Início:** Informações sobre a faixa de idade típica quando os sintomas da doença começam a aparecer.
- **Sinônimos:** Nomes alternativos ou termos comumente utilizados para se referir à doença.
- **Padrões Hereditários:** Detalhes em como a doença foi herdada, se aplicável.
- **Descrição Clínica:** Uma visão clínica detalhada da doença, incluindo sintomatologia e progressão.
- **Codificação e Classificação:**
 1. **Código *ORPHA*:** O identificador único utilizado na base de dados *Orphanet* de doenças raras.
 2. **Códigos ICD-10 e ICD-11:** Códigos de Classificação Internacional de Doenças, utilizados para codificação médica e diagnósticos.
 3. **Código OMIM:** Código utilizado para classificação de distúrbios genéticos.

- Sinais e Sintomas: Lista abrangente de sinais e sintomas associados com a doença, assim como sua frequência.
- Literatura Médica Recente / Conexão Direta ao *PubMed*: Acesso direto aos últimos estudos de caso e artigos de revisão sobre a doença no *PubMed*.
- Centro Especializados: Informações sobre centros médicos especializados e profissionais especialistas na doença.
- Informação Genética/Genes: Identificação de genes conhecidamente associados à doença.
- Epidemiologia: Dados da ocorrência e distribuição da doença, incluindo prevalência e demográficos.

A página de detalhes serve como uma ferramenta vital para profissionais da medicina entenderem doenças raras de modo abrangente. Assim, fornece um repositório de informações atualizadas e aprofundadas, ajudando na pesquisa (KNOW, 2024) (Figura 8).

Figura 8 – Página de detalhes da doença do aplicativo *RDK*.



Fonte: RDK, 2024.

A plataforma também permite encontrar doenças por meio de uma busca por escrito de doenças raras, sintomas, genes, código *ORPHA*, sinônimo, *HPO ID* e símbolos (KNOW, 2024). Exclusivamente para a França, a plataforma permite a busca por centros especializados.

2.5.2 RarasNet

O RarasNet¹¹ foi um projeto de aplicativo de doenças raras desenvolvido pela parceria entre o Observatório de Doenças Raras (UnB), o Núcleo de Estudos de Saúde Pública (UnB) e o Centro de Tecnologias Educacionais Interativas em Saúde (Centeias - UnB).

Os objetivos principais incluíam estabelecer e fornecer aos profissionais de saúde, pacientes, associações civis e público em geral, uma plataforma nacional de informação sobre doenças raras, com orientações de saúde, informações sobre centro de referências e especialistas, dados de pesquisa e base de dados bibliográfica nacional, servida por aplicativos *web* e *mobile* (*Android*). Para a realização do projeto, as bases BVS, SCIELO, OrphaData, OMIM e PubMed serviram como as bases de dados do aplicativo (Sá, s.d.).

Segundo o Coordenador-Geral de Doenças Raras do Ministério da Saúde, Natan Monsores de Sá, o RarasNet foi travado no estágio Piloto e foi entregue ao Ministério da Saúde em 2017/2018. Atualmente, existem negociações para incorporar algumas de suas funcionalidades no Meu SUS Digital, antigo Conecte SUS. O Meu SUS Digital é uma solução de Saúde Digital que visa facilitar o acesso às informações em saúde, promovendo a continuidade do cuidado, a transparência e a segurança dos dados. O aplicativo possibilita aos cidadãos brasileiros o acesso às suas informações de saúde, bem como a de seus familiares.

O usuário pode acompanhar seu histórico clínico, os dados de vacinação, resultados de exames, medicações, posição na fila de transplante, entre outros serviços a fim de efetivar a informatização da atenção à saúde por meio da inovação e transformação digital. O Meu SUS Digital está disponível nas versões *Web* e em aplicativo *iOS* e *Android* e é abastecido pelas informações disponíveis na Rede Nacional de Dados em Saúde (RNDS), o qual envia e recebe as informações de saúde de forma segura, íntegra e auditável (MS, 2024).

2.5.3 Plataforma Digital para Melhoria de Diagnóstico e Cuidados para Distúrbios Metabólicos Hereditários

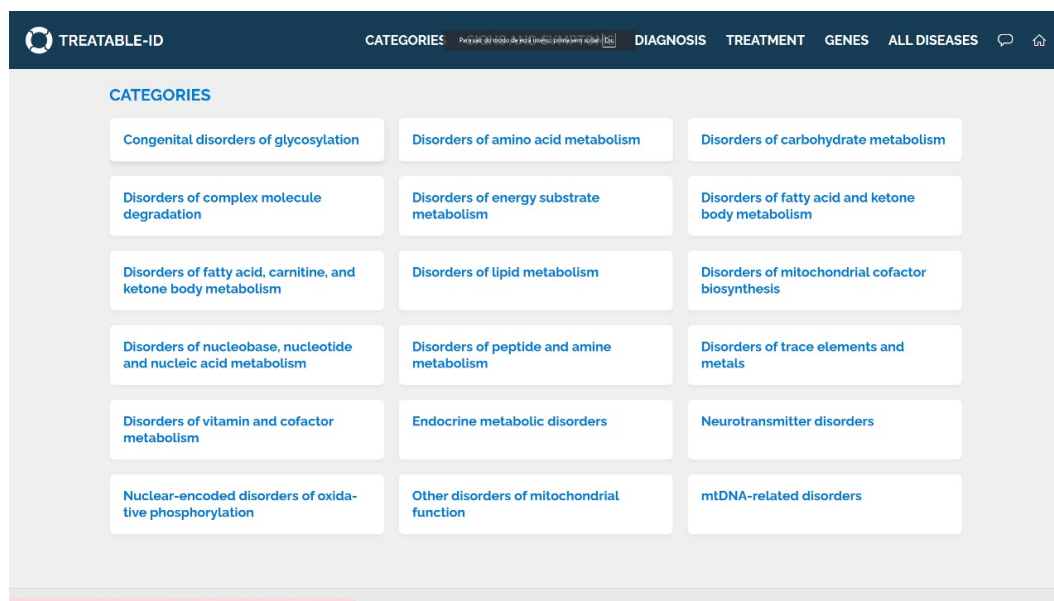
Com a intenção de agilizar o diagnóstico de DMHs tratáveis que apresentam atraso global no desenvolvimento e deficiência intelectual, (KARNEBEEK *et al.*, 2012) desenvolveram a ferramenta *TreatableID*¹². Quando criado em 2012, o aplicativo continha informações sobre 81 DMHs. Em 2021 (KONIJNENBURG *et al.*, 2021), depois de passar por uma revisão, mais distúrbios foram adicionados ao inventário, totalizando 116.

A plataforma oferece seis menus principais: categorias, sinais e sintomas, diagnóstico, tratamento, genes e todas as doenças. O menu de categorias classifica os DMHs em 18 categorias definidas pelo ICIMD (KONIJNENBURG *et al.*, 2021) (Figura 9).

¹¹ Não disponível para acesso.

¹² <https://treatable-id.net/apex/a12231/r/treatable-id/home>

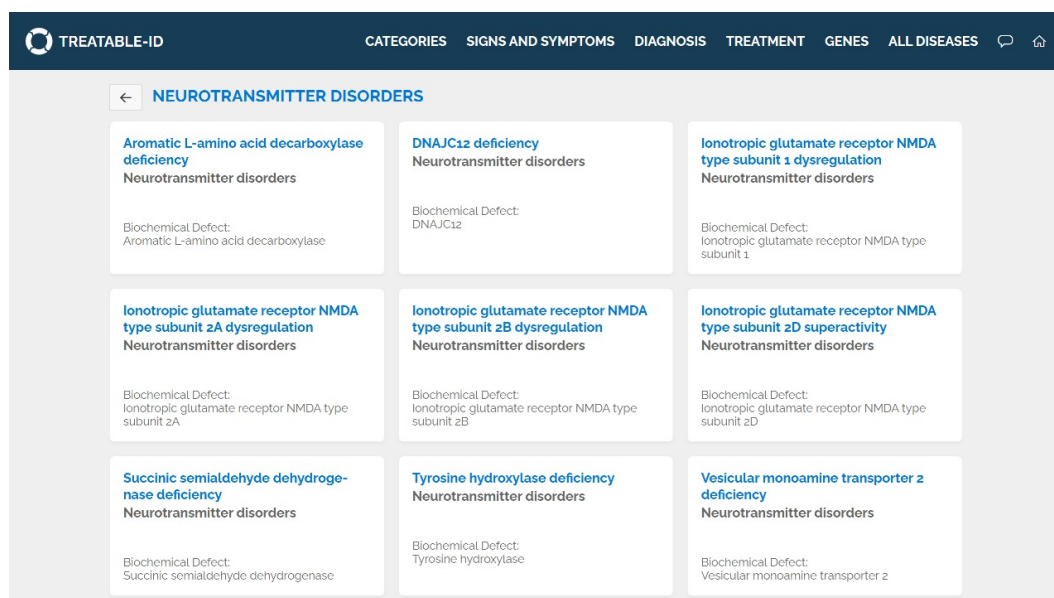
Figura 9 – Categorias do aplicativo *TreatableID*.



Fonte: TREATABLEID, 2024.

Cada categoria direciona para uma página com uma lista dos distúrbios correspondentes. Também é possível selecionar um dos distúrbios para ser direcionado à página de detalhes da doença (Figura 10).

Figura 10 – Detalhes das categorias do aplicativo *TreatableID*.

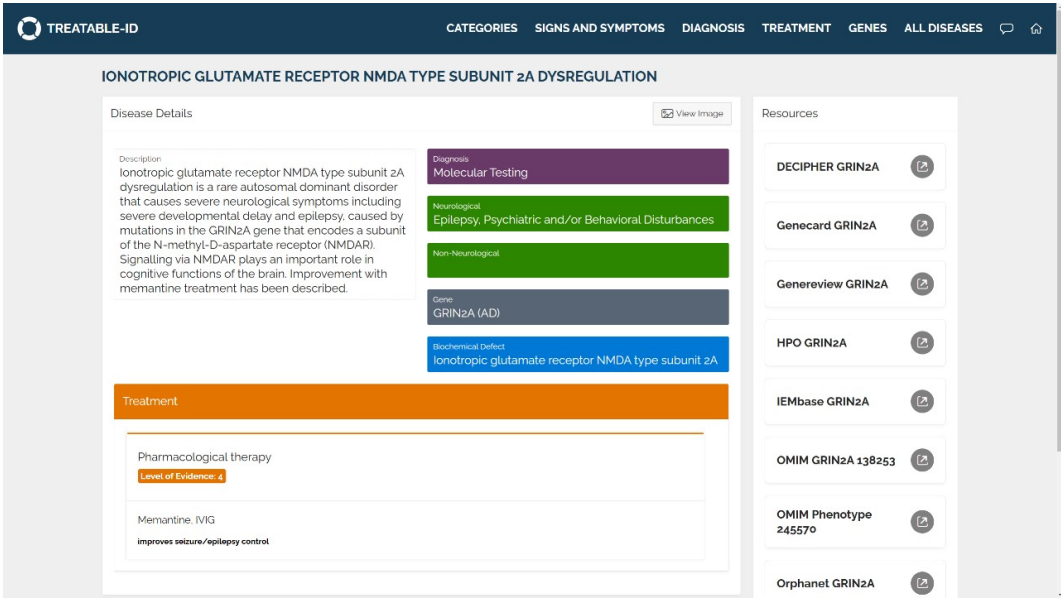


Fonte: TREATABLEID, 2024.

A página de detalhes da doença apresenta uma breve descrição do distúrbio, o meio de diagnóstico, a categoria de sinais e sintomas, os genes, o tratamento disponível e uma lista

lateral com fontes internacionais de pesquisa sobre o distúrbio selecionado (Figura 11).

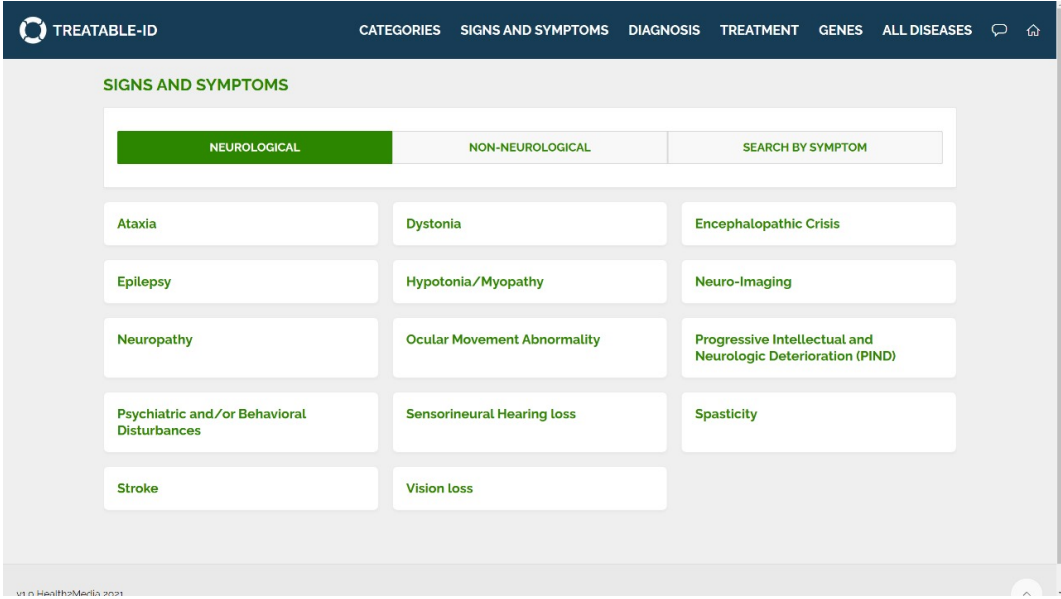
Figura 11 – Aba de detalhes da doença do aplicativo *TreatableID*.



Fonte: TREATABLEID, 2024.

A página de sinais e sintomas apresenta três submenus: neurológicos, não neurológicos e pesquisa por sintoma (Figura 12). Em cada submenu é possível selecionar um sintoma para ser encaminhado a uma lista de DMHs que o apresentam.

Figura 12 – Aba de sinais e sintomas do aplicativo *TreatableID*.

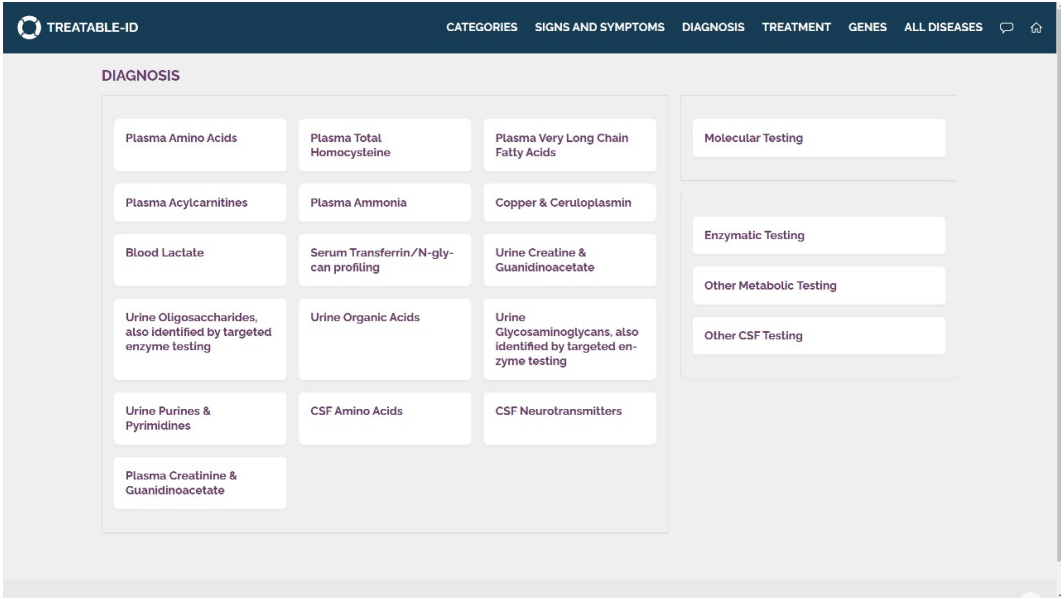


Fonte: TREATABLEID, 2024.

A aba de diagnóstico conta com exames e seus parâmetros utilizados para diagnosticar

os DMHs. Ao selecionar um item, o aplicativo direciona para uma lista de DMHs que utilizam esse exame no processo de diagnóstico (Figura 13).

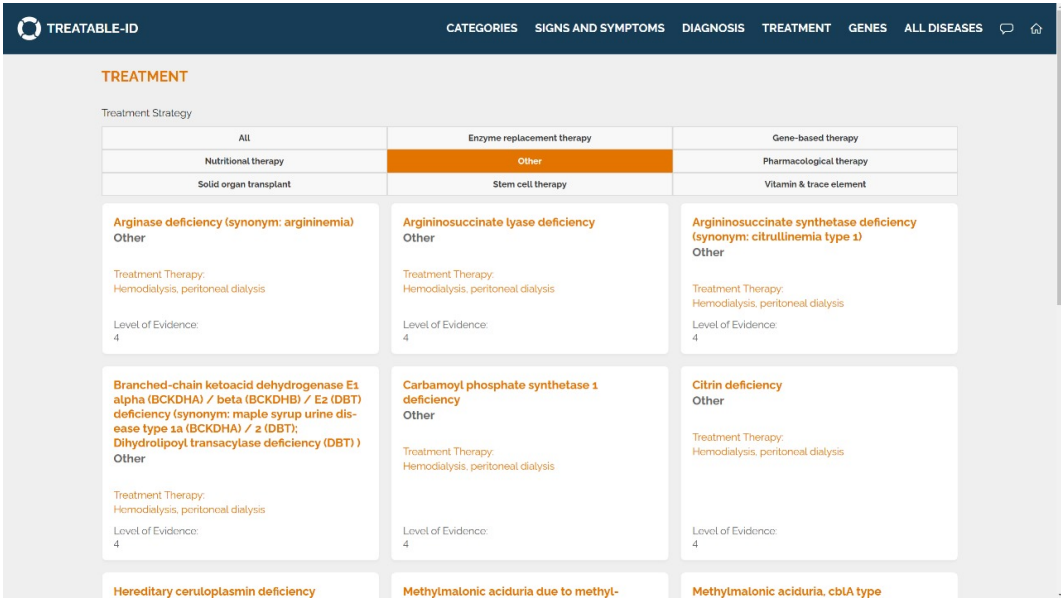
Figura 13 – Aba de diagnóstico do aplicativo *TreatableID*.



Fonte: TREATABLEID, 2024.

A página de tratamento divide os distúrbios em diversas estratégias como: terapia nutricional, terapia de células tronco, transplante de órgãos, entre outros (Figura 14).

Figura 14 – Aba de tratamento do aplicativo *TreatableID*.

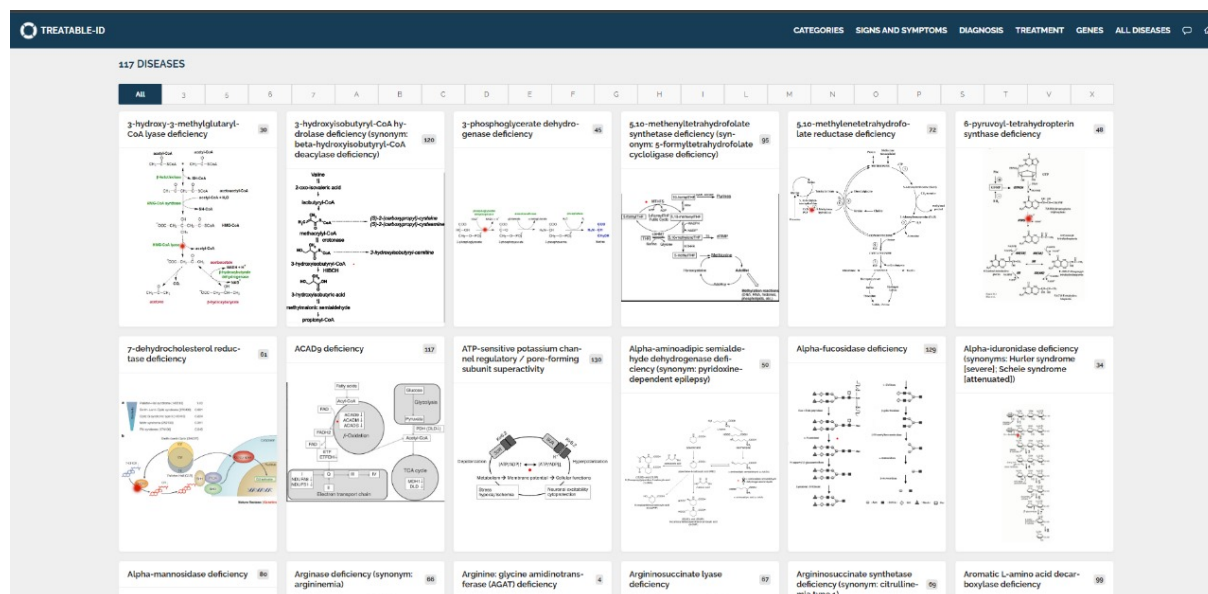


Fonte: TREATABLEID, 2024.

A aba de genes exibe uma lista de genes. Ao selecionar um gene, na aba específica, é possível visualizar todas as doenças associadas.

Por fim, o menu de todas as doenças apresenta todos os DMHs disponíveis na plataforma, sendo possível visualizá-los em ordem alfabética e acessar cada um na página de detalhes da doença correspondente (Figura 15).

Figura 15 – Aba de doenças do aplicativo *TreatableID*.



Fonte: TREATABLEID, 2024.

O público alvo para essa plataforma é formado por especialistas que avaliam crianças com DMHs de diversas áreas como pediatras, neurologistas e geneticistas. Além disso, pode ser utilizado também por cientistas laboratoriais de diferentes níveis de especialização.

2.5.4 Pesquisa de doenças raras utilizando a ferramenta *PubCaseFinder DiseaseSearch*

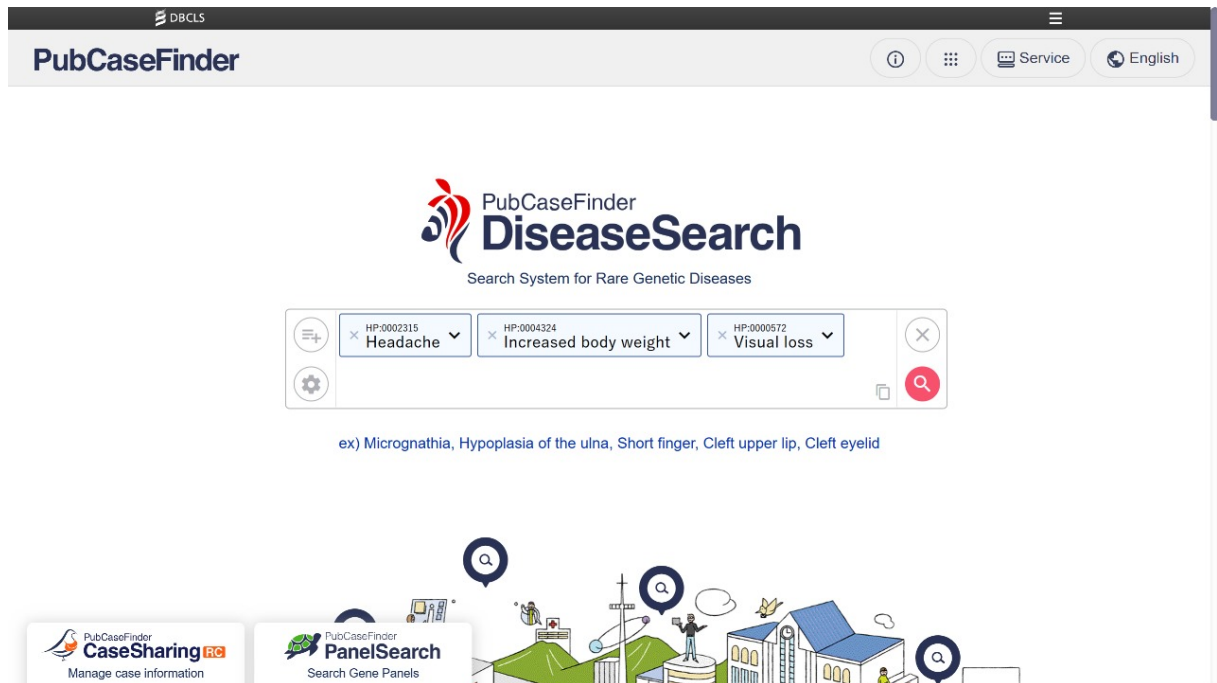
PubCaseFinder DiseaseSearch¹³ é um sistema de apoio à decisão clínica baseado na *web* que fornece listas classificadas de doenças genéticas e raras, utilizando semelhanças fenotípicas com base na *Human Phenotype Ontology (HPO)*. A plataforma destina-se a médicos qualificados e licenciados para auxiliar na pesquisa sobre doenças raras e genéticas, também podendo ser utilizado como auxílio didático (DBCLS, 2018).

O PubCaseFinder DiseaseSearch fornece diversas funções para auxiliar usuários a inserirem um grande número de fenótipos, o que facilita a fenotipagem precisa do paciente. A pesquisa por texto permite aos usuários selecionar fenótipos apropriados na lista de ocorrências

¹³ <https://pubcasefinder.dbcls.jp/>

em uma correspondência parcial, incluindo sinônimos (DBCLS, 2018). A Figura 16 mostra a página inicial de pesquisa do *site*, onde o usuário escreve os sintomas desejados.

Figura 16 – Página de busca inicial do site *PubCaseFinder DiseaseSearch*.



Fonte: PUBCASEFINDER, 2024.

Ao realizar a busca, o usuário é direcionado à página de resultados. Existem quatro opções de resultados para a pesquisa realizada: doença genética, doença rara, gene ou caso similar. Ao selecionar doença rara, o site apresenta uma lista de doenças raras compatíveis com os sintomas inseridos. Para cada doença há detalhes como: nome, sintomas principais, descrição geral da doença, código *ORPHA*, código *Mondo*, código *GTR* e *link* para a ferramenta de pesquisa de imagens do *Google* com resultados relacionados à doença (Figura 17).

O conjunto de fenótipos inserido pode ser comparado a doenças genéticas, doenças raras, genes causadores e casos de compartilhamento aberto com base na similaridade fenotípica. Uma similaridade fenotípica mais alta irá representar uma probabilidade maior para uma doença candidata, gene causador ou caso similar (DBCLS, 2018).

Figura 17 – Página de busca do site *PubCaseFinder DiseaseSearch* com resultados da aba de doenças raras.

The screenshot shows the PubCaseFinder DiseaseSearch interface. At the top, there are search filters for 'Headache' (HP:0002315), 'Increased body weight' (HP:0004324), and 'Visual loss' (HP:0000572). Below the filters, the results are displayed for 'choroideremia-deafness-obesity syndrome' (OMIM:269500) and 'Alstrom syndrome' (OMIM:303110). Each result includes a brief description, clinical features, and case reports. The interface also includes a 'Virtual Gene Panel' and a 'Display options' dropdown.

Fonte: PUBCASEFINDER, 2024.

Além dos detalhes gerais da doença, os resultados da pesquisa contam com uma lista de relatórios de caso da doença publicados no *PubMed* (Figura 18). Também há uma lista de características clínicas da doença, como: sintomas, frequência dos sintomas, *HPO ID* e atalhos para pesquisa de imagem e texto do *Google* (Figura 19).

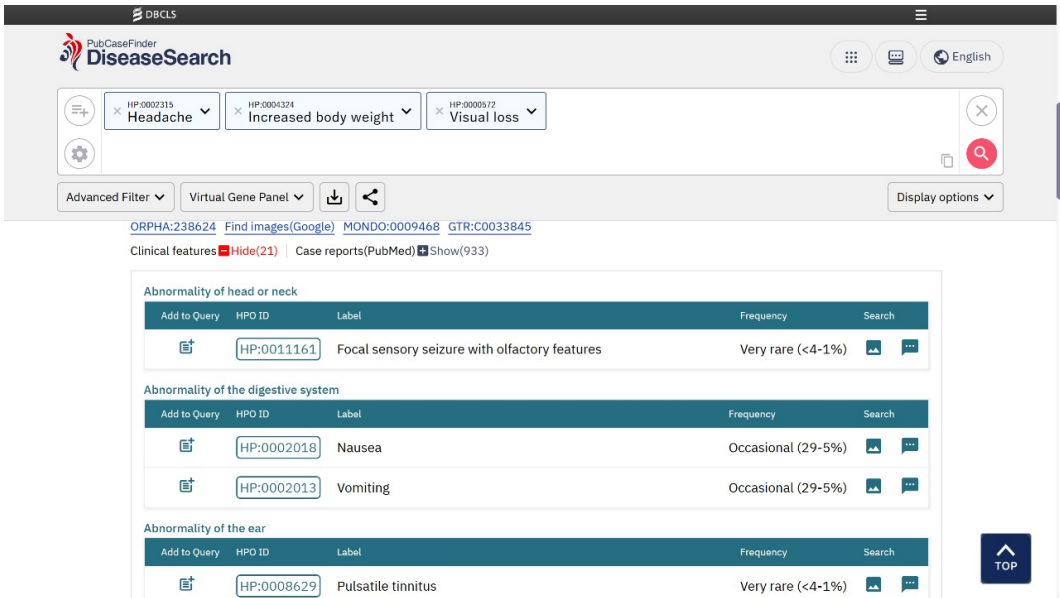
Figura 18 – Lista de relatórios de caso da doença publicados no *PubMed* como resultado da busca do site *PubCaseFinder DiseaseSearch*.

The screenshot shows the PubCaseFinder DiseaseSearch interface with a list of case reports published in PubMed. The table below summarizes the data shown in the screenshot.

Year	Title	Journal	PubMed ID
2019	Acute Unilateral Vision Loss in a Female Adolescent Due to Ocular Bartonellosis.	Pediatr Emerg Care	28388939
2019	Acute aseptic meningitis during isotretinoin treatment for nodular acne solely presenting with headache: case report and brief review of the literature.	Int J Neurosci	30160569
2019	Atypical Anti-MOG syndrome with aseptic meningoencephalitis and pseudotumor cerebri-like presentations.	Mult Scler Relat Disord	30300850
2019	Case series of six patients diagnosed and managed for idiopathic intracranial hypertension at a tertiary institution eye centre.	Ghana Med J	31138948
2019	Concurrent Venous Stenting of the Transverse and Occipito-Marginal Sinuses: An Analogy with Parallel Hemodynamic Circuits.	J Neurosci Rural Pract	31001030
2019	Delayed presentation of iatrogenic ventriculoperitoneal shunt transection following laparoscopic weight loss surgery in a patient with idiopathic intracranial hypertension.	Ann R Coll Surg Engl	30286641

Fonte: PUBCASEFINDER, 2024.

Figura 19 – Lista de características clínicas da doença como resultado da busca do site *PubCaseFinder DiseaseSearch*.



Fonte: PUBCASEFINDER, 2024.

2.6 RESUMO DAS FONTES DE DADOS

Nesta seção é apresentada uma tabela resumida (Tabela 1) das características e funcionalidades das plataformas internacionais previamente mencionadas relacionadas a doenças raras.

Tabela 1 – Tabela resumida das plataformas internacionais relacionadas a doenças raras.

Características	RDK da Orphanet	PubCaseFinder	Treatable IDs
Fonte de Dados	Base de dados da Orphanet sobre doenças raras	Dados de casos clínicos com base em literatura médica	Informações sobre doenças raras do tipo metabólicas hereditárias tratáveis
Tipo de Doença	Doenças raras e ultra-raras	Doenças raras, incluindo genéticas	Focada em doenças raras do tipo metabólicas hereditárias com opções de tratamento

Genes	Lista de genes associados a doenças raras	Identificação de genes associados a doenças raras	Inclui genes relevantes para doenças tratáveis
Fenótipos	Utiliza HPO (Human Phenotype Ontology)	Baseado em HPO e outras fontes clínicas	Inclui fenótipos relacionados a doenças tratáveis
Número de Doenças Cadastradas	Mais de 6.000 doenças raras	Milhares de doenças genéticas raras	116 doenças raras com opções de tratamento
Método de Pesquisa	Pesquisa por doença, gene, fenótipo	Pesquisa por conjunto de fenótipos	Pesquisa por doença ou condição tratável
Ferramenta de Diagnóstico	Não possui ferramenta de diagnóstico	Oferece ferramentas para sugerir doenças com base em fenótipos	Não possui ferramenta específica de diagnóstico
Tratamento	Informações limitadas sobre tratamentos	Foco principal em diagnóstico, não em tratamento	Listagem detalhada de opções de tratamento disponíveis
Usabilidade	Diretório online acessível e atualizado	Plataforma online para auxílio em diagnósticos	Base de dados voltada para profissionais de saúde
Atualização	Regularmente atualizada	Atualizada com novas publicações científicas	Atualizada com novos tratamentos disponíveis
Acesso	Gratuito, porém disponível em mobile apenas na França	Gratuito	Gratuito
Finalidade Principal	Fornecer informações abrangentes sobre doenças raras	Auxiliar no diagnóstico de doenças raras	Identificar doenças raras com opções de tratamento

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo serão abordados o problema de pesquisa, os requisitos de *software*, a arquitetura da aplicação com o detalhamento das tecnologias utilizadas, assim como o modelo e o catálogo dos dados coletados, transformados e disponibilizados.

3.1 PROBLEMA DE PESQUISA

A falta de conhecimento sobre doenças raras é evidente em âmbito mundial. Estudos recentes relatam essa lacuna de conhecimento em diversos países. Na Espanha, apenas 15% dos profissionais de saúde entrevistados apresentaram conhecimento moderado ou bom em doenças raras. Na China, esse índice caiu para 5.3%. Estudos similares foram aplicados em estudantes de medicina. Por exemplo, um estudo realizado no Egito com estudantes de farmácia e medicina em 2020 mostrou que 97% dos estudantes estão interessados em aprender mais sobre doenças raras no geral. Porém, em estudos parecidos, apenas 11.76% dos alunos de medicina avaliaram seu conhecimento em doenças raras como muito bom. A partir desses estudos, pode-se entender que as doenças raras são negligenciadas pela educação medicinal, o que acarreta em diagnósticos tardios, equivocados ou tratamento impróprio, o que resulta em cuidados precários com o paciente (I *et al.*, 2023).

No Brasil, um estudo sobre a busca pelo diagnóstico e tratamento para doenças genéticas raras revela que o itinerário dos pacientes até os serviços de genética dos centros de referência é bastante diversificado. Isso acontece devido ao grande número de doenças genéticas e à variação nos sinais e sintomas apresentados. Um dos principais motivos para essa variação é a passagem por vários especialistas até se chegar ao diagnóstico correto. De acordo com os profissionais de saúde e cuidadores entrevistados, essa peregrinação é frequentemente causada pela falta de conhecimento dos profissionais da atenção básica sobre as doenças genéticas raras. Durante a sua formação, os profissionais da saúde têm pouco ou nenhum contato com o assunto, gerando a falta de suspeita de uma doença genética rara. Outro agravante para a demora do diagnóstico é a localização dos pacientes. Pacientes que residem no interior enfrentam o desconhecimento dos médicos generalistas sobre a existência de centros especializados nas capitais, o que gera mais itinerância entre diversas unidades de saúde e especialidades médicas, além de diagnósticos errados ou tardios. Isso resulta no rápido avanço das doenças por falta de tratamento adequado ou pelo uso de medicamentos inadequados, o que pode agravar o estado geral de saúde e causar sequelas irreparáveis (IRIART *et al.*, 2019).

Este projeto busca auxiliar na disseminação da informação sobre doenças raras no país, visando diminuir a lacuna de conhecimento de profissionais da saúde e pacientes.

3.2 REQUISITOS DE SOFTWARE

Nessa seção serão apresentados os requisitos funcionais e não funcionais do *software* desenvolvido no projeto.

3.2.1 Funcionalidades da plataforma

- Lista de Doenças Raras: A plataforma deverá apresentar uma lista com os nomes de todas as doenças raras
- Página de detalhes das doenças raras: A plataforma deverá disponibilizar uma página de detalhes para cada doença rara, contendo:
 - Nome da doença em Português e Inglês.
 - Descrição da doença em Português e Inglês.
 - Sintomas associados e frequência dos sintomas em Português e Inglês.
 - Cinco artigos científicos relevantes publicados nos últimos cinco anos de maneira automática por meio de chamada na *API* do *PubMed*.
 - Idade média de início dos sintomas.
 - Tipos de herança.
 - Classificação da doença.
- Pesquisa na lista de doenças raras: O mecanismo de busca deverá possibilitar a busca por nome oficial da doença.
- Atualização de dados: A plataforma deverá permitir a atualização dos artigos científicos em tempo real sem armazená-los no banco de dados.

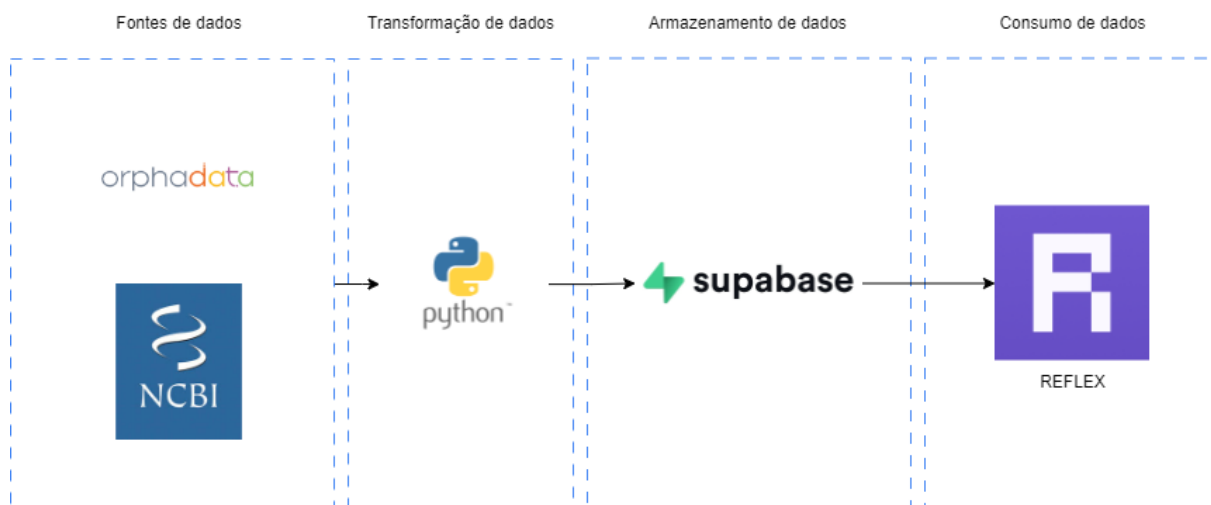
3.3 ARQUITETURA

Nessa seção serão apresentadas as tecnologias utilizadas no desenvolvimento desse projeto.

3.3.1 Tecnologias utilizadas

A seleção das ferramentas tecnológicas utilizadas no projeto concentrou-se em *softwares open-source* com alta usabilidade. Nesta seção, serão apresentadas as tecnologias escolhidas e sua aplicação ao longo do projeto.

Figura 20 – Arquitetura da aplicação.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

3.3.1.1 Orphadata

Os dados deste projeto foram baseados nos conjuntos de dados fornecidos pela *Orphadata*¹. A *Orphadata* disponibiliza conjuntos de dados sobre doenças raras, provenientes da base de conhecimento da *Orphanet*, para a comunidade científica duas vezes ao ano. Os dados foram extraídos do site da *Orphadata* no formato *XML* e armazenados localmente. Como não há atualização contínua dos dados dado o formato de disponibilização fornecido pela empresa, os dados dos *XMLs* ficam estáticos no banco de dados, havendo apenas atualização manuais em lotes (*batches*).

3.3.1.2 NCBI

O *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* é um repositório de dados que fornece acesso a informações biomédicas e genômicas. O *E-utilities (Entrez Programming Utilities)* é um conjunto de oito programas que fornecem uma *interface* estruturada de consulta ao sistema de banco de dados do *NCBI* e ao *Entrez*, que possui atualmente 38 bases de dados abrangendo uma variedade de dados biomédicos, incluindo sequências proteicas e nucleotídicas, registros de genes, estruturas moleculares tridimensionais e literatura biomédica. O *E-Utilities* utiliza uma sintaxe fixa em forma de *URL* que traduz um conjunto de parâmetros de entrada em valores necessários para realizar a pesquisa e obtenção dos dados requisitados no *NCBI* ((US), 2010). O *eutils*² é um pacote *Python* utilizado para simplificar a pesquisa, busca e análise das informações do *NCBI* utilizando a *interface* fornecida pelo *E-utilities*. Neste projeto, os dados do *PubMed* (contidos no *NCBI*) são utilizados para fornecer acesso a artigos médicos sobre cada uma das doenças raras em tempo real.

¹ <https://www.orphadata.com/>

² <https://pypi.org/project/eutils/>

3.3.1.3 *Python*

Python é uma linguagem de programação interpretada, de alto nível, com semântica dinâmica e orientada a objetos. Seu alto nível é baseado em estruturas de dados combinadas com tipagem dinâmica e vinculação dinâmica, tornando possível o desenvolvimento rápido de aplicação assim como seu uso como uma linguagem de *script* ou "cola" para conectar componentes existentes (FOUNDATION, 2024). Neste projeto, a linguagem *Python* é utilizada para a obtenção, tratamento e disponibilização dos dados sobre doenças raras.

3.3.1.4 *Supabase*

Supabase é uma infraestrutura de base de dados *open-source* construída em *PostgreSQL*. Neste projeto, o *Supabase* foi utilizado para armazenar os dados tratados em um modelo relacional. Além disso, foi empregado na criação de *views* e como *API* para o consumo das informações pelo *frontend* da aplicação.

3.3.1.5 *Reflex*

O *Reflex*³ é um *framework open-source* utilizado para construir aplicações *web* em *Python*. Neste projeto, o *Reflex* foi utilizado para a construção do *backend* e *frontend* da página *web* de disponibilização dos dados.

3.4 CATÁLOGO DE DADOS

Nesta seção, os dados utilizados serão apresentados em um catálogo e devidamente descritos. A Figura 21 ilustra a fonte dos dados utilizados (Coluna Fonte), incluindo os nomes dos campos de origem (Coluna De) na base de dados da *Orphanet* e as denominações adotadas no projeto (Coluna Para).

³ <https://reflex.dev/docs/getting-started/introduction/>

Figura 21 – Catálogo de dados da aplicação.

Fonte	De	Para
Orphanet natural history	TypeOfInheritance/Id	id_tipo_heranca
Orphanet natural history	TypeOfInheritance/Name/lang='en'	desc_tipo_heranca_en
Orphanet natural history	TypeOfInheritance/Name/lang='pt'	desc_tipo_heranca_pt
Orphanet natural history	AverageAgeOfOnset/Id	id_idade_inicio_sintomas
Orphanet natural history	AverageAgeOfOnset/Name/lang='en'	desc_idade_inicio_sintomas_en
Orphanet natural history	AverageAgeOfOnset/Name/lang='pt'	desc_idade_inicio_sintomas_pt
Orphanet nomenclature file	ORPHAcode	id_orpha
Rare diseases and classifications	ClassificationList/Classification/Id/OrphaNumber	id_classificacao
Rare diseases and classifications	ClassificationList/Classification/Id/OrphaNumber/Name/lang='pt'	desc_classificacao_pt
Rare diseases and classifications	ClassificationList/Classification/Id/OrphaNumber/Name/lang='en'	desc_classificacao_en
Orphanet phenotype associated with rare diseases	ORPHAcode/Name/lang='pt'	desc_orpha_pt
Orphanet phenotype associated with rare diseases	ORPHAcode/Name/lang='en'	desc_orpha_en
Orphanet nomenclature file	SummaryInformation	resumo_doenca_pt
Orphanet nomenclature file	SummaryInformation	resumo_doenca_en
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOId	id_hpo
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOFrequency/Id	id_frequencia_hpo
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOFrequency/Name/lang='pt'	desc_frequencia_hpo_pt
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOFrequency/Name/lang='en'	desc_frequencia_hpo_en
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOTerm (tradução não-oficial)	desc_hpo_pt
Orphanet phenotype associated with rare diseases	HPOTerm	desc_hpo_en
Orphanet nomenclature file	SynonymList/Synonym/lang='pt'	desc_sinonimo_pt
Orphanet nomenclature file	SynonymList/Synonym/lang='en'	desc_sinonimo_en

Fonte: Elaboração própria, 2024.

3.4.1 Descrição das tabelas e campos do catálogo de dados

As informações sobre as tabelas e descrição dos campos dessa seção foram obtidas através das documentações da *Orphanet* sobre a descrição da nomenclatura dos arquivos de código e a descrição do acesso gratuito aos produtos (ORPHADATA, 2024b; ORPHADATA, 2024a).

3.4.1.1 Tabela tipo heranca

Essa tabela possui informações sobre os tipos de herança pelas quais uma doença rara pode ser transmitida geneticamente.

- **id_tipo_heranca**: Identificador único do tipo de herança associado a uma dada entidade clínica.
- **desc_tipo_heranca_pt**: Tipo de herança associado a uma dada entidade clínica (Português). Existem 13 tipos diferentes de herança:
 - Autossômica dominante,
 - Autossômica recessiva,
 - Dominante ligada ao X,
 - Recessiva ligada ao X,
 - Cromossômica,

- Herança mitocondrial,
 - Multigênica/Multifatorial,
 - Oligogênica,
 - Semi-dominante,
 - Ligada ao Y,
 - Sem dados disponíveis,
 - Não aplicável,
 - Não documentada.
- `desc_tipo_heranca_en`: Tipo de herança associado a uma dada entidade clínica (Inglês). Existem 13 tipos diferentes de herança:
 - *Autosomal dominant*,
 - *Autosomal recessive*,
 - *X-linked dominant*,
 - *X-linked recessive*,
 - *Chromosomal*,
 - *Mitochondrial inheritance*,
 - *Multigenic/multifactorial*,
 - *Oligogenic*,
 - *Semi-dominant*,
 - *Y-linked*,
 - *No data available*,
 - *Not applicable*,
 - *Not yet documented*.

3.4.1.2 Tabela doença heranca

Essa tabela representa o relacionamento entre a tabela `tipo_heranca` e a tabela doença pelo `id_orpha`.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `id_tipo_heranca`: Identificador único do tipo de herança associado a uma dada entidade clínica.

3.4.1.3 Tabela doenca

Essa tabela apresenta dados sobre as doenças raras, incluindo código, nome e descrição breve.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `desc_orpha_pt`: O nome mais geralmente aceito de acordo com a literatura e adotado pela comunidade médica. Os termos preferenciais são exclusivos em todo o banco de dados, associado a apenas um *ORPHAcode* (Português).
- `desc_orpha_en`: O nome mais geralmente aceito de acordo com a literatura e adotado pela comunidade médica. Os termos preferenciais são exclusivos em todo o banco de dados, associado a apenas um *ORPHAcode* (Inglês).
- `resumo_doenca_pt`: Informação textual disponível para o *ORPHAcode*. Apenas definições são fornecidas aqui (Português).
- `resumo_doenca_en`: Informação textual disponível para o *ORPHAcode*. Apenas definições são fornecidas aqui (Inglês).

3.4.1.4 Tabela idade inicio sintomas

Essa tabela contém dados sobre a idade média de um indivíduo quando ocorre o início dos sintomas de uma doença rara.

- `id_idade_inicio_sintomas`: Identificador único da classe baseada na idade média de início dos sintomas da entidade clínica.
- `desc_idade_inicio_sintomas_en`: Nome das classes baseadas na idade média de início dos sintomas da entidade clínica. Existem dez faixas etárias populacionais diferentes: *Antenatal*, *Neonatal*, *Infancy*, *Childhood*, *Adolescence*, *Adult*, *Elderly*, *All ages* e *No data available*.
- `desc_idade_inicio_sintomas_pt`: Nome das classes baseadas na idade média de início dos sintomas da entidade clínica. Existem dez faixas etárias populacionais diferentes: *Pré-natal*, *Neonatal*, *Infância*, *Adolescência*, *Adulto*, *Idoso*, *Todas as idades* e *Sem dados disponíveis*.

3.4.1.5 Tabela doenca idade inicio sintomas

Essa tabela estabelece um relacionamento entre a tabela *doenca* e a tabela *idade_inicio_sintomas* pelo `id_orpha`.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `id_idade_inicio_sintomas`: Identificador único da classe baseada na idade média de início dos sintomas da entidade clínica.

3.4.1.6 Tabela *classificacao*

A nomenclatura da *Orphanet* é classificada por especialidades médicas para refletir a multidimensionalidade da natureza das doenças raras. Cada entidade pode pertencer a múltiplas especialidades de acordo com a sua apresentação clínica, e assim ser incluída em diversas classificações (ORPHADATA, 2024b). Essa tabela possui o identificador dessas classificações, assim como seus nomes.

- `id_classificacao`: Identificador único da especialidade médica.
- `desc_classificacao_pt`: Descrição da especialidade médica (Português).
- `desc_classificacao_en`: Descrição da especialidade médica (Inglês).

3.4.1.7 Tabela *classificacao doenca*

Essa tabela estabelece um relacionamento entre a tabela *doenca* e a tabela *classificacao* pelo `id_orpha`.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `id_classificacao`: Identificador único da especialidade médica.

3.4.1.8 Tabela *doenca hpo frequencia*

Essa tabela estabelece o relacionamento entre as tabelas *doenca*, *hpo* e *frequencia*.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `id_hpo`: Identificador único atribuído pela *HPO* para um dado fenótipo.
- `id_frequencia_hpo`: Identificador único da frequência estimada de ocorrência de dado fenótipo em dada entidade clínica.

3.4.1.9 Tabela sinonimos

Essa tabela possui sinônimos para os nomes de preferência das doenças raras.

- `id_orpha`: Identificador numérico único e estável atribuído aleatoriamente pelo banco de dados após a criação da entidade na base da *Orphanet*.
- `desc_sinonimo_pt`: Sinônimos para uma dada entidade clínica (termos que são equivalentes ao termo de preferência. Podem ser acrescentados inúmeros sinônimos e acrônimos somente quando são utilizados constantemente na literatura) (Português).
- `desc_sinonimo_en`: Sinônimos para uma dada entidade clínica (termos que são equivalentes ao termo de preferência. Podem ser acrescentados inúmeros sinônimos e acrônimos somente quando são utilizados constantemente na literatura) (Inglês).

3.4.1.10 Tabela hpo

Essa tabela possui informações sobre fenótipos de doenças raras. A nomenclatura oficial é dada pela *HPO*, assim como suas traduções. Até o momento, a tradução oficial em Português não foi disponibilizada, portanto, a tradução dos fenótipos desse projeto foi realizada utilizando a biblioteca *Google Cloud Translate* por meio de seu cliente *Python* no momento do tratamento dos dados. Devido à falta de tradução oficial para Português, alguns nomes podem não estar corretamente traduzidos.

- `id_hpo`: Identificador único atribuído pela *HPO* para um dado fenótipo.
- `desc_hpo_pt` : Nome de preferência do fenótipo *HPO*.
- `desc_hpo_en`: Nome de preferência do fenótipo *HPO*.

3.4.1.11 Tabela frequencia

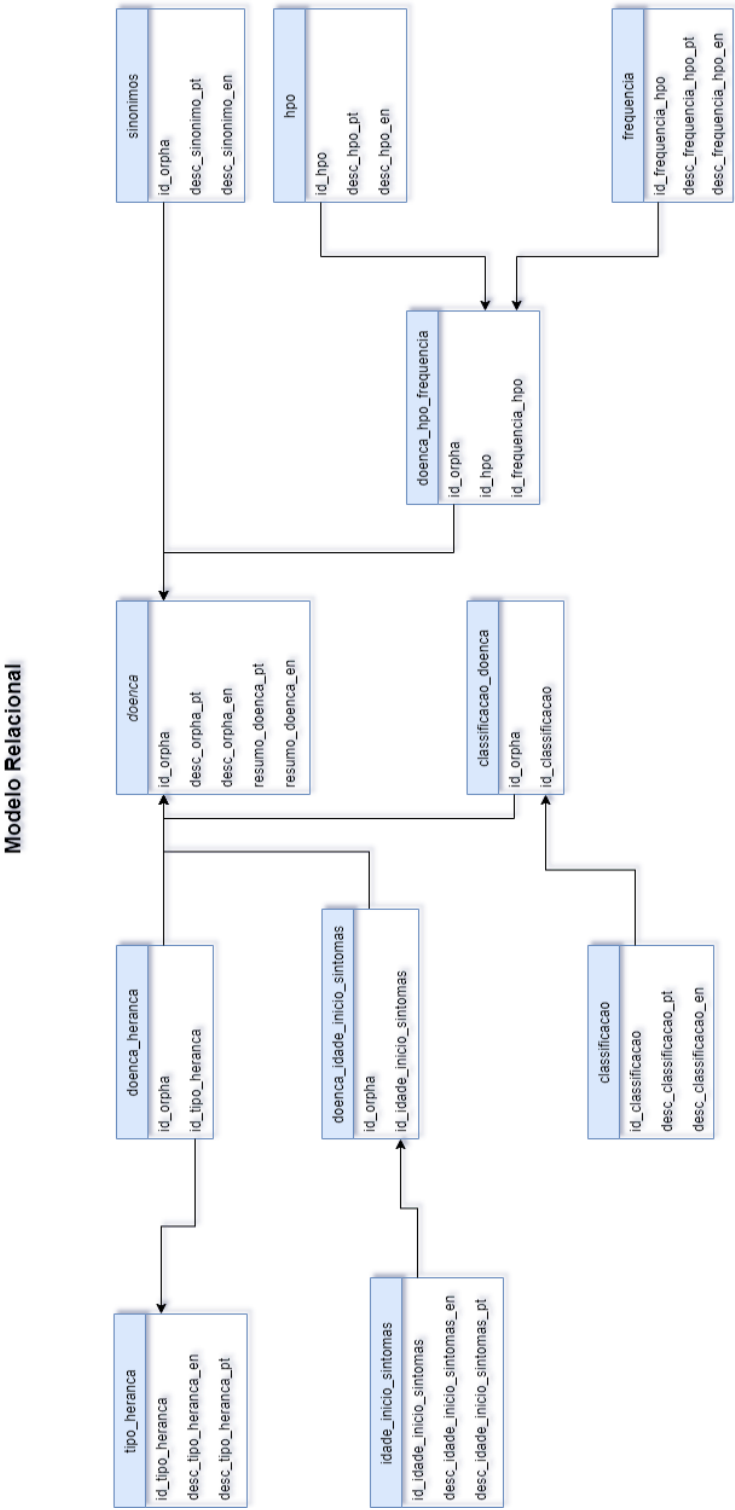
Essa tabela apresenta dados sobre a frequência de ocorrência dos fenótipos em indivíduos com doenças raras.

- `id_frequencia_hpo`: Identificador único da frequência estimada de ocorrência de dado fenótipo em dada entidade clínica.
- `desc_frequencia_hpo_pt`: Nomes dos grupos de frequência (Português).
- `desc_frequencia_hpo_en`: Nomes dos grupos de frequência (Inglês).

3.5 MODELO DE DADOS

A Figura 22 ilustra os dados que foram coletados, tratados e disponibilizados, destacando também o relacionamento entre eles.

Figura 22 – Modelo de dados da aplicação.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

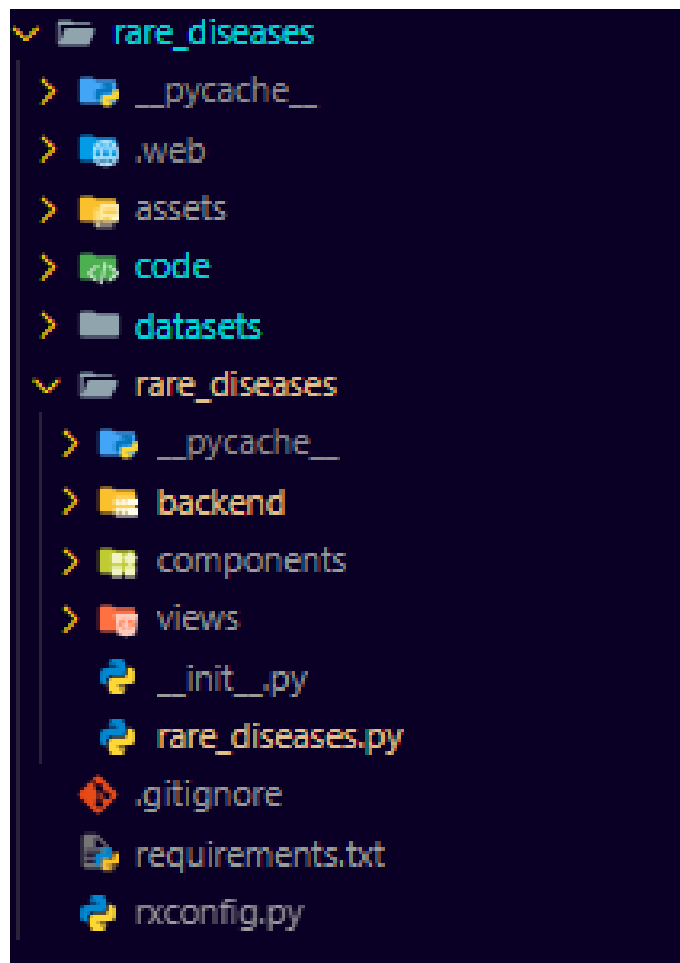
4 IMPLEMENTAÇÃO

Neste capítulo serão abordados tópicos relacionados a implementação do *software* proposto. Será apresentada a arquitetura de *software*, os detalhes de implementação, o *workflow* científico incluindo a obtenção, tratamento, disponibilização e a apresentação dos dados, os problemas e as soluções encontradas.

4.1 ARQUITETURA DE SOFTWARE

O projeto está dividido em pastas de acordo com as funções que cada conjunto de arquivos representa na implementação do protótipo. A estrutura de pastas está ilustrada na Figura 23.

Figura 23 – Estrutura de pastas da aplicação.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

- Pasta *code*: Contém os arquivos *Python* e *Python Notebook* utilizados para o tratamento dos dados. Também contém o arquivo *config.yaml*, que possui todos os caminhos dos arquivos das fontes de dados.
- Pasta *datasets*:
 - Subpasta *result_datasets*: Contém os arquivos em formato *csv* finais resultantes das transformações de dados, que posteriormente serão carregados no *Supabase*.
 - * Subpasta *age_inheritance*: Possui os conjuntos de dados que abrangem as tabelas que contêm informações de idade de início dos sintomas e tipos de herança.
 - * Subpasta *classification*: Possui conjuntos de dados relacionados à classificação dos grupos de doenças raras.
 - * Subpasta *diseases*: Possui conjuntos de dados que abrangem as tabelas de relacionamento entre doenças e seus atributos e a tabela de doenças.
 - * Subpasta *hpo*: Possui conjuntos de dados que contêm informações sobre os sintomas das doenças e frequência de aparição desses sintomas.
 - * Subpasta *sinonimos_resumo*: Possui um conjunto de dados com todos os sinônimos em Inglês e Português das doenças raras.
 - Subpasta *source_data*: Contém todos os arquivos das fontes de dados retirados da *Orphanet*, antes de qualquer transformação.
 - Subpasta *transformed_datasets*: Contém todos os arquivos tratados a partir dos arquivos das fontes de dados. Esses arquivos serão as bases para a obtenção dos conjuntos de dados finais.
- Pasta *rare_diseases*: Contém os arquivos do desenvolvimento da página *web* em *Reflex*.
 - Pasta *backend*: Contém os arquivos *Python* bases, state e supabase. São os arquivos que interagem diretamente com os dados armazenados no *Supabase*.
 - Pasta *views*: Contém arquivos relacionados a disponibilização de dados no *frontend*, como a barra de navegação e a listagem de doenças.
 - Arquivo *rare_diseases*: Possui o código do *frontend* da aplicação.

4.2 DETALHES DE IMPLEMENTAÇÃO

4.2.1 Fluxo de dados

O fluxo de dados deste projeto é composto por quatro etapas fundamentais: obtenção, tratamento, disponibilização e apresentação dos dados.

4.2.1.1 Obtenção de dados

Nesta fase, os dados sobre as doenças raras foram obtidos a partir do site da *Orphanet*. Os arquivos *XML* foram baixados e salvos localmente.

Os dados dos artigos são obtidos em tempo real, a partir da *API* do *PubMed*, quando a página de detalhes da doença é carregada. São carregados os cinco artigos mais recentes dentro do intervalo de cinco anos sobre a doença selecionada. O código de obtenção dos artigos é apresentado abaixo.

```
1 def initialize_artigos(self):
2     self.articles = self.fetch_articles()
3
4     def fetch_articles(self):
5         response = supabase.schema("raramed")
6             .table("doenca_details_view")
7             .select("desc_orpha_pt, _desc_orpha_en")
8             .eq("id_orpha", self.pid)
9             .execute()
10        nome_doenca = response.data
11        nome_doenca_pt = nome_doenca[0]['desc_orpha_pt']
12        nome_doenca_en = nome_doenca[0]['desc_orpha_en']
13        self.nome_doenca_pt_atual = nome_doenca_pt
14        self.nome_doenca_en_atual = nome_doenca_en
15        artigos = self.get_articles('en')
16        return artigos
17
18    def get_articles(self, lang):
19        lista_artigos = []
20        if lang == 'pt':
21            search_term = self.nome_doenca_pt_atual
22        else:
23            search_term = self.nome_doenca_en_atual
24
25        articles_json = self.get_pubmed_articles(search_term)
26        return articles_json
27
28    def fetch_article_details(self, article_ids):
29        url =
30        'https://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/efetch.fcgi'
31        params = {
32            'db': 'pubmed',
33            'id': ', '.join(article_ids),
34            'retmode': 'xml',
35        }
36        try:
37            response = requests.get(url, params=params)
38            response.raise_for_status()
```

```

39         root = ET.fromstring(response.text)
40         articles = []
41         for article in root.findall("./PubmedArticle"):
42             title_elem =
43             article.find("./MedlineCitation/Article/ArticleTitle")
44             title = title_elem.text
45             if title_elem is not None
46             else "Sem_titulo"
47             doi_elem = article.find("./ELocationID[@EIdType='doi']")
48             if doi_elem is not None and doi_elem.text:
49                 link = f"https://doi.org/{doi_elem.text}"
50             else:
51                 link = "Link_nao_disponivel"
52
53             articles.append({
54                 "title": title,
55                 "link": link,
56             })
57         return articles
58     except Exception as e:
59         print(f"Erro_ao_buscar_detalhes_dos_artigos:{e}")
60         return []
61
62 def get_pubmed_articles(self, search_term, years=5):
63     end_date = datetime.now()
64     start_date = end_date - timedelta(days=years * 365)
65     end_date_str = end_date.strftime('%Y/%m/%d')
66     start_date_str = start_date.strftime('%Y/%m/%d')
67
68     url = 'https://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/esearch.fcgi'
69     params = {
70         'db': 'pubmed',
71         'term': search_term,
72         'retmode': 'xml',
73         'mindate': start_date_str,
74         'maxdate': end_date_str,
75         'retmax': '5'
76     }
77
78     try:
79         response = requests.get(url, params=params)
80         response.raise_for_status()
81         root = ET.fromstring(response.text)
82
83         ids = [id_elem.text for id_elem in root.findall("./Id")]
84         if not ids:
85             print("Nenhum_artigo_encontrado.")

```

```

86         return []
87
88         articles_details = self.fetch_article_details(ids)
89         return articles_details
90     except Exception as e:
91         print(f"Erro ao buscar artigos no PubMed: {e}")
92         return []

```

4.2.1.2 Tratamento de dados

Na etapa de tratamento de dados foi realizada a leitura dos arquivos *XML*, a seleção das informações relevantes, a limpeza dos dados e a escrita em arquivos *csv*. O código abaixo apresenta o tratamento realizado nos dados de sintomas da doença. Foi extraído do arquivo *XML* de sintomas o código da doença, o identificador único do sintoma, o nome do sintoma, a frequência em que o sintoma aparece na doença e o identificador único da frequência. Depois, o resultado da extração foi salvo em um *csv*.

```

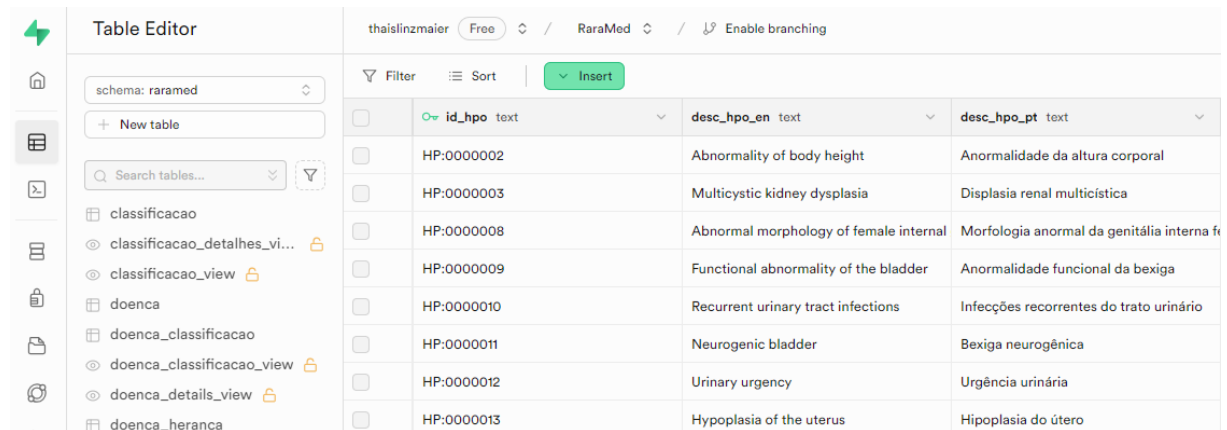
1     def get_hpo_data(file_name , file_path , lang):
2         # Parse o arquivo XML
3         disease_indicator = 'Doenca' if lang == 'pt' else 'Disease'
4         tree = ET.parse(file_name)
5         root = tree.getroot()
6
7         hpo_data = []
8
9         for disorder in root.findall('.//Disorder'):
10            disorder_type = disorder.find("DisorderType/Name")
11            orpha_code = disorder.find('OrphaCode').text
12            for association in disorder.findall('.//HPODisorderAssociation'):
13                hpo_id = association.find('.//HPOId').text
14                hpo_term = association.find('.//HPOTerm').text
15                frequency = association.find('.//HPOFrequency/Name').text
16                frequency_id = association.find('.//HPOFrequency').attrib['id']
17
18
19            if disease_indicator in disorder_type.text:
20                hpo_data.append([ orpha_code , hpo_id ,
21                                hpo_term , frequency_id , frequency])
22            fieldnames = [ 'orpha_code' , 'hpo_id' , 'hpo_term' ,
23                          'frequency_id' , 'frequency' ]
24            write_csv_file(file_name , file_path , hpo_data ,
25                          fieldnames , append=False)

```

4.2.1.3 Armazenamento de dados

Os dados foram armazenados no *Supabase*. Os arquivos *csv* gerados a partir do tratamento dos dados foram carregados na plataforma como tabelas. A Figura 24 mostra uma parte da tabela de sintomas na plataforma do *Supabase*.

Figura 24 – Tabela de sintomas no Supabase.



The screenshot shows the Supabase Table Editor interface. On the left, there's a sidebar with a search bar and a list of tables: classificacao, classificacao_detalhes_vi..., classificacao_view, doenca, doenca_classificacao, doenca_classificacao_view, doenca_details_view, and doenca_heranca. The main area displays a table with columns: id_hpo (text), desc_hpo_en (text), and desc_hpo_pt (text). The table contains 13 rows of data, each with a checkbox in the first column and an HP code in the second column. The third and fourth columns contain the English and Portuguese descriptions of the symptom.

	id_hpo text	desc_hpo_en text	desc_hpo_pt text
☐	HP:0000002	Abnormality of body height	Anormalidade da altura corporal
☐	HP:0000003	Multicystic kidney dysplasia	Displasia renal multicística
☐	HP:0000008	Abnormal morphology of female internal	Morfologia anormal da genitália interna f
☐	HP:0000009	Functional abnormality of the bladder	Anormalidade funcional da bexiga
☐	HP:0000010	Recurrent urinary tract infections	Infecções recorrentes do trato urinário
☐	HP:0000011	Neurogenic bladder	Bexiga neurogênica
☐	HP:0000012	Urinary urgency	Urgência urinária
☐	HP:0000013	Hypoplasia of the uterus	Hipoplasia do útero

Fonte: Elaboração própria, 2024.

4.2.1.4 Disponibilização de dados

O *Supabase* permite o acesso aos dados armazenados por meio de uma *API*. Tanto tabelas quanto *views* podem ser acessadas. Os dados foram acessados pelo *Reflex* da maneira demonstrada no código abaixo.

```
1 def get_doencas_view() -> List[Dict[str, str]]:
2     response = supabase.schema("raramed")
3     .table("doenca_details_view")
4     .select("*").execute()
5     doencas_view = [
6         DoencaView(
7             id_orpha = doenca['id_orpha'],
8             desc_orpha_en = doenca['desc_orpha_en'],
9             desc_orpha_pt = doenca['desc_orpha_pt'],
10            resumo_doenca_en = doenca['resumo_doenca_en'],
11            resumo_doenca_pt = doenca['resumo_doenca_pt'],
12            desc_hpo_en = doenca['desc_hpo_en'],
13            desc_hpo_pt = doenca['desc_hpo_pt'],
14            desc_frequencia_hpo_en = doenca['desc_frequencia_hpo_en'],
15            desc_frequencia_hpo_pt = doenca['desc_frequencia_hpo_pt']
16        ) for doenca in response.data
17    ]
18    return doencas_view
```

4.2.1.5 Apresentação dos dados

Por fim, a apresentação dos dados no *frontend* do projeto foi desenvolvida com *Reflex*. O código abaixo demonstra a renderização da página de listagem de classificações das doenças.

```
1 @rx.page( title="RaraMed_-_Classificacao" ,
2 route="/ classificacao /[ pid_classificacao ]" )
3 @template
4 def classification_details():
5     return rx.center(
6         rx.cond(
7             rx.State.is_hydrated ,
8             rx.box(
9                 rx.heading(
10                     State.current_classificacao_detalhes.desc_classificacao_pt ,
11                     size="xl" ,
12                     text_align="center" ,
13                     margin_bottom="20px" ,
14                 ),
15                 rx.input(
16                     placeholder="Pesquisar_pelo_nome_da_doenca ... " ,
17                     on_change=State.set_search_value ,
18                     width="100%" ,
19                     padding="8px" ,
20                     margin_bottom="20px" ,
21                     border="1px_solid_#ccc" ,
22                     border_radius="8px" ,
23                     box_shadow="0_4px_6px_rgba(0,_0,_0,_0.1)" ,
24                 ),
25                 rx.foreach( State.filtered_doencas , show_doenca ),
26             ),
27             rx.spinner( size="3" )
28         ),
29         on_mount=[ State.initialize_doencas_classificacao , ] ,
30     )
31 )
```

4.3 PROBLEMAS E SOLUÇÕES

Durante a concepção e o desenvolvimento do projeto, surgiram alguns problemas. Um dos desafios foi a disponibilidade de dados apenas em inglês, como os sinônimos dos nomes das doenças e as descrições de algumas das doenças raras. Considerando que um dos objetivos do projeto é disponibilizar informações para a população brasileira, é essencial que o máximo possível de dados esteja em português.

Além disso, existe a complicação adicional de que dados da área da saúde não podem

ser modificados indiscriminadamente. Propor uma tradução por conta própria é inviável, especialmente quando o trabalho é desenvolvido por alguém que não é da área da saúde. Isso ressalta a necessidade de colaboração com profissionais da saúde para garantir a precisão e confiabilidade das informações traduzidas.

A solução parcial encontrada para este problema foi mostrar a mensagem "Essa doença ainda não possui definição em Português. Clique aqui para ler em Inglês." e, ao clicar na mensagem, o usuário pode ler a definição original, em Inglês. Assim, a informação é disponibilizada e não apresenta risco de disseminação de erros caso fosse traduzida sem auxílio de um profissional da área da saúde. Para os sinônimos, caso não exista correspondência em Português, a informação em Inglês é fornecida por padrão na *interface*.

Ainda no tópico de dados em Português, não existe a tradução oficial da *HPO* para o Português. Também não existem plataformas e nem bases de dados brasileiras que fornecem dados sobre doenças raras. A solução foi utilizar o máximo de informação fornecida por Portugal por meio da *Orphanet* para conseguir os dados traduzidos.

Outro desafio foi a falta de acesso a dados de tratamento das doenças e diagnóstico por meio da *API* da *Orphanet*. Essa informação só pode ser acessada com a autorização da *Orphadata*, a qual pede nome e cargo do signatário legal da instituição de ensino do projeto e endereço da sede da instituição para o envio de um acordo de transferência de dados (Figura 25). Como este trabalho de conclusão foi realizado em tempo reduzido, não foi possível obter essas informações e aguardar o processo burocrático para desenvolver a plataforma.

Figura 25 – Negativa do pedido de acesso aos dados de tratamento e diagnóstico da *Orphanet*.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Este problema não pôde ser resolvido completamente. A solução parcial encontrada foi

copiar as informações de diagnóstico e tratamento do site da *Orphanet* e apresentá-las no *frontend* da aplicação, mas apenas para três doenças selecionadas como estudo de caso: Hipertensão Intracraniana Idiopática, Deficiência de Alfa-1 Antitripsina e Xeroderma Pigmentoso.

O mesmo ocorreu com o acesso a todos os dados de doenças raras, porém, estes são disponibilizados em arquivos *XML* com acesso livre pela *Orphanet* duas vezes ao ano. Assim, o protótipo foi baseado nos dados contidos nesses arquivos *XML*. A falta de acesso a dados em tempo real comprometeu alguns dos objetivos específicos do projeto, como a atualização diária das informações sobre doenças raras para manter os dados sempre atualizados. Para cumprir parcialmente esse objetivo específico, foi possível obter em tempo real os artigos do *PubMed* relacionados a cada doença rara publicados nos últimos cinco anos.

Outro desafio foi a disponibilização do grande volume de dados sem comprometer o desempenho da plataforma *web*. A solução encontrada foi dividir as doenças em suas respectivas classificações, em páginas separadas. Assim, apenas os dados relacionados à categoria específica são carregados, garantindo maior eficiência e reduzindo significativamente o tempo de espera para a exibição das informações.

5 ESTUDO DE CASO

Neste capítulo estão estudos de caso para três doenças raras: Xeroderma pigmentoso, Hipertensão Intracraniana Idiopática e Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

5.1 XERODERMA PIGMENTOSO

O objetivo dessa seção é demonstrar como é possível acessar informações sobre a doença dermatológica rara Xeroderma pigmentoso na plataforma desenvolvida.

A Figura 26 mostra parte da página inicial da plataforma, onde estão todas as categorias de doenças raras contidas no conjunto de dados.

Figura 26 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Dermatológicas Raras selecionada.

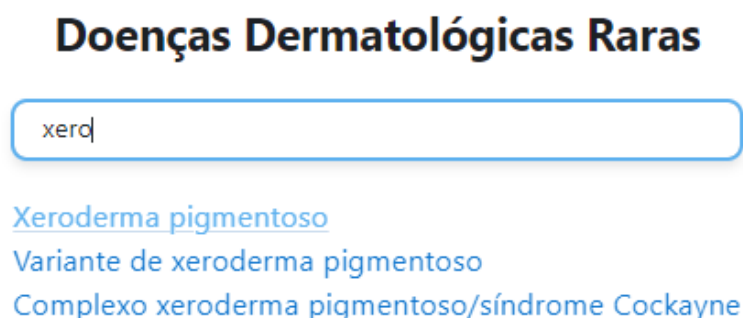


Fonte: Elaboração própria, 2024.

Ao selecionar Doenças Dermatológicas Raras, o usuário é direcionado para a página de listagem de doenças raras dessa categoria.

À medida que o usuário digita o nome da doença, o sistema realiza uma filtragem em tempo real, exibindo sugestões de doenças que correspondem aos caracteres inseridos até o momento (Figura 27).

Figura 27 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Dermatológicas Raras com a doença Xeroderma pigmentoso sendo pesquisada e selecionada.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Ao clicar na doença desejada, o usuário é direcionado para a página de detalhes da doença (Figura 28).

Na página de detalhes é possível acessar informações como descrição da doença, sintomas, tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico, tratamento e artigos dos últimos cinco anos relacionados à doença.

Figura 28 – Página de detalhes da doença Xeroderma pigmentoso.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 29 mostra a descrição breve da doença na página de detalhes.

Figura 29 – Descrição da doença Xeroderma pigmentoso.

[< Voltar](#)

Xeroderma pigmentoso

(Xeroderma pigmentosum)

Descrição da doença

A xerodermia pigmentosa (XP) é uma genodermatose rara, caracterizada por sensibilidade extrema à radiação ultravioleta (UV) induzida por alterações na pele e olhos, e múltiplos câncros da pele. Subdivide-se em 8 grupos de complementação, de acordo com o gene afetado: XPA a XPG, e XP variante (XPV) (ver estes termos).

Sintomas

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 30 apresenta cinco artigos dos últimos cinco anos sobre a doença.

Figura 30 – Artigos sobre a doença Xeroderma pigmentoso.

Artigos mais recentes

Synthetic rescue of Xeroderma Pigmentosum C phenotype via PIK3C3 downregulation.

[Acesse o artigo](#)

The Role of Dermoscopy in Diagnosing Xeroderma Pigmentosum: A Practical Tool in Low-resource Settings.

[Acesse o artigo](#)

Frequent Occurrence of High-Risk Basal Cell Carcinoma in Xeroderma Pigmentosum: A Histopathological Insight From an Indian Cohort.

[Acesse o artigo](#)

DNA Damage Response Alterations Predict for Neoadjuvant Chemotherapy Sensitivity in Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Correlative Analysis of the SWOG S1314 Trial.

[Acesse o artigo](#)

Curcumin derivative C210 induces Epstein-Barr virus lytic cycle and inhibits virion production by disrupting Hsp90 function.

[Acesse o artigo](#)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 31 mostra alguns dos sintomas da Xeroderma pigmentoso. Essa doença possui grande volume de sintomas, então apenas alguns estão aparentes na imagem.

Figura 31 – Alguns sintomas da doença Xeroderma pigmentoso.

[< Voltar](#)

Xeroderma pigmentoso

(*Xeroderma pigmentosum*)

Descrição da doença

Sintomas

Sintoma ⓘ	Frequência
Criptorquidia	Frequente (79-80%)
Hipogonadismo	Muito frequente (99-100%)
Anormalidade da dentição	Muito frequente (99-100%)
Microcefalia	Ocasional (29-50%)
Deficiência auditiva	Ocasional (29-50%)
Deficiência auditiva neurossensorial	Frequente (79-80%)
Estrabismo	Frequente (79-80%)
Ceratite	Frequente (79-80%)
Blefarite	Ocasional (29-50%)
Catarata	Frequente (79-80%)
Telangiectasia conjuntival	Muito frequente (99-100%)
Fotofobia	Ocasional (29-50%)
Entrópio	Ocasional (29-50%)
Atrofia óptica	Muito frequente (99-100%)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 32 mostra a aba de informações avançadas sobre a doença. O usuário pode ler sobre o tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico e tratamento.

Figura 32 – Informações avançadas sobre a doença Xeroderma pigmentoso.

Descrição da doença	▼
Sintomas	▼
Informações avançadas	^
Tipo de herança	
Autossômica recessiva	
Sinônimos	
XP	
Idade de início dos sintomas	
Qualquer idade	
Classificação da doença	
Doenças Oftalmológicas Raras	
Tumores Raros	
Anomalias Do Desenvolvimento Durante A Embriogénese	
Doenças Genéticas	
Doenças Neurológicas Raras	
Doenças Dermatológicas Raras	
Diagnóstico*	
Os profissionais de saúde podem suspeitar de xeroderma pigmentoso (XP) com base nos sintomas. Um exame de sangue é usado para confirmar o diagnóstico de XP. Esse exame verifica mutações genéticas que causam o xeroderma pigmentoso.	
Tratamento*	
• Colírios: O médico pode prescrever colírios lubrificantes para reduzir a inflamação na córnea. • Aparelhos auditivos: Se o paciente apresentar perda auditiva progressiva, o médico pode recomendar aparelhos auditivos. Em alguns casos, podem sugerir implantes cocleares. • Cirurgia: Pode ser necessário realizar cirurgia para remover câncer de pele, caso ele se desenvolva. Cirurgias também podem tratar certas condições oculares, como queda da pálpebra (ptose) ou problemas na córnea. Em casos graves, pode ser necessário um transplante de córnea. • Suplementos de vitamina D: Muitas pessoas obtêm vitamina D suficiente por meio de uma combinação de exposição ao sol e dieta. Como pessoas com XP precisam evitar a exposição ao sol, pode ser necessário tomar um suplemento de vitamina D.	

*Fonte: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/24088-xeroderma-pigmentosum-xp>

Fonte: Elaboração própria, 2024.

5.2 HIPERTENSÃO INTRACRANIANA IDIOPÁTICA

O objetivo dessa seção é demonstrar como é possível acessar informações sobre a doença neurológica rara Hipertensão Intracraniana Idiopática na plataforma desenvolvida.

A Figura 33 mostra parte da página inicial da plataforma, onde estão todas as categorias de doenças raras contidas no conjunto de dados.

Figura 33 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Neurológicas Raras selecionada.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Ao selecionar Doenças Dermatológicas Raras, o usuário é direcionado para a página de listagem de doenças raras dessa categoria.

À medida que o usuário digita o nome da doença, o sistema realiza uma filtragem em tempo real, exibindo sugestões de doenças que correspondem aos caracteres inseridos até o momento (Figura 34).

Figura 34 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Neurológicas Raras com a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática sendo pesquisada e selecionada.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

Na página de detalhes é possível acessar informações como descrição da doença, sintomas, tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico, tratamento e artigos dos últimos cinco anos relacionados à doença.

Ao clicar na doença desejada, o usuário é direcionado para a página de detalhes da doença (Figura 35).

Figura 35 – Página de detalhes da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

No caso da Hipertensão Intracraniana Idiopática, não há descrição da doença em Português. Então, é oferecido ao usuário que clique na frase indicada para que possa ver a descrição em Inglês (Figura 36).

Figura 36 – Descrição da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática indisponível em Português.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 37 mostra a descrição breve da doença em Inglês na página de detalhes.

Figura 37 – Descrição da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática disponível em Inglês.

[< Voltar](#)

Hipertensão intracraniana idiopática

(Idiopathic intracranial hypertension)

Descrição da doença

Idiopathic intracranial hypertension is a neurological disorder characterized by isolated increased intracranial pressure manifesting with recurrent and persistent headaches, nausea, vomiting, progressive and transient obstruction of the visual field, papilledema. Visual loss can be irreversible. [Voltar para português](#)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 38 apresenta cinco artigos dos últimos cinco anos sobre a doença.

Figura 38 – Artigos sobre a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Artigos mais recentes

Is there a relationship between CSF Interleukin 34 Level and clinoradiological activity and IgG index in patients with MS?

[Acesse o artigo](#)

Treatment of intracranial hypertension secondary to superior sagittal sinus stenosis from invasive meningioma.

[Acesse o artigo](#)

Anesthetic management of idiopathic intracranial hypertension during pregnancy. A case report.

[Acesse o artigo](#)

A systematic review of surgical and interventional radiology procedures for pediatric idiopathic intracranial hypertension.

[Acesse o artigo](#)

Venous Sinus Stenting for Idiopathic Intracranial Hypertension: A Report of Two Cases.

[Acesse o artigo](#)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 39 mostra os sintomas da Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Figura 39 – Sintomas da doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Sintomas

Sintoma ⓘ	Frequência
Dor de cabeça	Muito frequente (99-80%)
Aumento da pressão intracraniana	Muito frequente (99-80%)
Papiledema	Frequente (79-30%)
Obesidade	Frequente (79-30%)
Alergia	Frequente (79-30%)
Perda visual	Ocasional (29-5%)
Fotofobia	Ocasional (29-5%)
Visão turva	Ocasional (29-5%)
Diplopia	Ocasional (29-5%)
Vômito	Ocasional (29-5%)
Náusea	Ocasional (29-5%)
Anormalidade do sono	Ocasional (29-5%)
Escotoma cintilante	Ocasional (29-5%)
Emoção anormal/comportamento afetivo	Ocasional (29-5%)
Depressão	Muito raro (4-1%)
Letargia	Muito raro (4-1%)
Enxaqueca	Muito raro (4-1%)
Vertigem	Muito raro (4-1%)
Dor nas costas	Muito raro (4-1%)
Zumbido pulsátil	Muito raro (4-1%)
Auras olfativas	Muito raro (4-1%)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 40 mostra a aba de informações avançadas sobre a doença. O usuário pode ler sobre o tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico e tratamento.

Figura 40 – Informações avançadas sobre a doença Hipertensão Intracraniana Idiopática.

Hipertensão intracraniana idiopática

(Idiopathic intracranial hypertension)

Descrição da doença



Sintomas



Informações avançadas



Tipo de herança

Não aplicável

Sinônimos

Não existem sinônimos em Português para essa doença.

Idade de início dos sintomas

Idoso

Classificação da doença

Doenças Neurológicas Raras

Diagnóstico*

- Tomografia computadorizada (TC) do cérebro ou ressonância magnética (RM).
- Exame ocular para verificar inchaço próximo ao nervo óptico.
- Punção lombar para avaliar o seu LCR (Líquido Cefalorraquidiano).
- Exames para avaliar reflexos, equilíbrio ou força muscular.
- Teste de campo visual para identificar pontos cegos na visão.

Tratamento*

- Perda de peso: No caso do paciente possuir um IMC elevado, perder peso pode reduzir os sintomas de HII (Hipertensão Intracraniana Idiopática). Pode ser recomendada a perda de 5% a 10% de peso corporal.
- Medicação: Alguns medicamentos ajudam a controlar os sintomas da HII. Podem ser prescritos acetazolamida (Diamox®) ou topiramato para ajudar o corpo a produzir menos LCR (Líquido Cefalorraquidiano). É possível o tratamento com um diurético (comprimido para eliminar líquidos) para reduzir a retenção de líquidos.
- Cirurgia: Em casos graves, pode ser necessário realizar uma cirurgia para tratar a HII. Pode ser recomendada a colocação de uma derivação de fluido espinhal. Uma derivação é um tubo longo e fino colocado no cérebro para drenar o excesso de LCR. Outra opção é uma cirurgia ocular chamada fenestração da bainha do nervo óptico, na qual o médico realiza pequenas incisões ao redor do nervo óptico para melhorar a drenagem do LCR.

*Fonte: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21968-idiopathic-intracranial-hypertension>

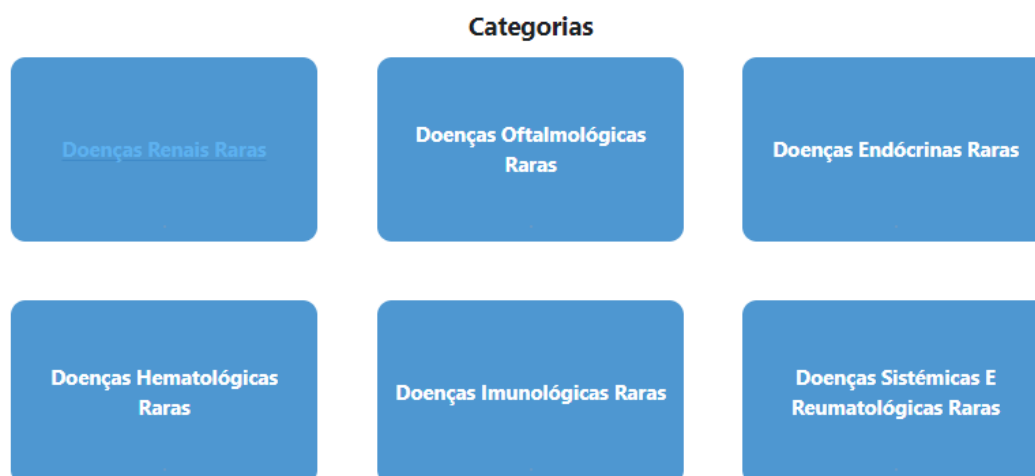
Fonte: Elaboração própria, 2024.

5.3 DEFICIÊNCIA DE ALFA-1 ANTITRIPSINA

O objetivo dessa seção é demonstrar como é possível acessar informações sobre a doença dermatológica, renal, indicada para transplante, metabólica, genética, hepática e respiratória Deficiência de Alfa-1 Antitripsina na plataforma desenvolvida.

A Figura 41 mostra parte da página inicial da plataforma, onde estão todas as categorias de doenças raras contidas no conjunto de dados.

Figura 41 – Tela de início da plataforma com a categoria Doenças Renais Raras selecionada.

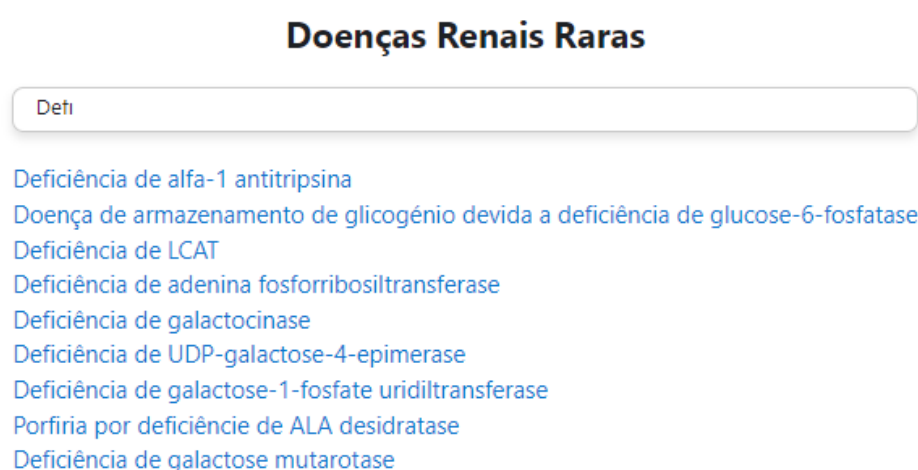


Fonte: Elaboração própria, 2024.

Ao selecionar Doenças Renais Raras, o usuário é direcionado para a página de listagem de doenças raras dessa categoria.

À medida que o usuário digita o nome da doença, o sistema realiza uma filtragem em tempo real, exibindo sugestões de doenças que correspondem aos caracteres inseridos até o momento (Figura 42).

Figura 42 – Tela de listagem de doenças raras da categoria Doenças Renais Raras com a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina sendo pesquisada e selecionada.



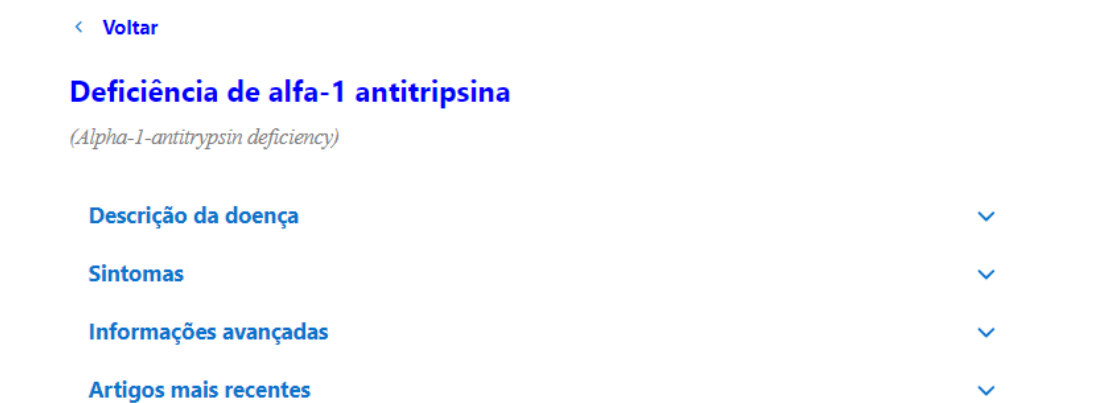
Fonte: Elaboração própria, 2024.

Ao clicar na doença desejada, o usuário é direcionado para a página de detalhes da

doença (Figura 43).

Na página de detalhes é possível acessar informações como descrição da doença, sintomas, tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico, tratamento e artigos dos últimos cinco anos relacionados à doença.

Figura 43 – Página de detalhes da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 44 mostra a descrição breve da doença na página de detalhes.

Figura 44 – Descrição da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.



Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 45 apresenta cinco artigos dos últimos cinco anos sobre a doença.

Figura 45 – Artigos sobre a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

Artigos mais recentes



A unique case of steroid-resistant, giant cellulitis-like Sweet syndrome mimicking alpha-1-antitrypsin deficiency-associated panniculitis: successful treatment with dapsone.

[Acesse o artigo](#)

Does hypersialylation compensate the functional Alpha1-AntiTrypsin (A1AT) deficiency in all critically ill patients?

[Acesse o artigo](#)

Higher healthcare cost and utilization before and after diagnosis of AATD in the United States.

[Acesse o artigo](#)

Hospital Admission Trends in Alpha-1-Antitrypsin Deficiency: A Sex-Based Analysis from the Spanish National Discharge Database, 2016-2022.

[Acesse o artigo](#)

Psychiatric Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical Significance and Treatment Strategies.

[Acesse o artigo](#)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 46 apresenta os sintomas da Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

Figura 46 – Alguns sintomas da doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

Sintomas

Sintoma ⓘ	Frequência
DLCO diminuído	Frequente (79-30%)
Síndrome nefrótica	Ocasional (29-5%)
Colestase	Ocasional (29-5%)
Obstrução pulmonar crônica	Ocasional (29-5%)
Positividade do anticorpo antineutrófilo perinuclear	Ocasional (29-5%)
Carcinoma hepatocelular	Muito raro (4-1%)
Insuficiência hepática	Muito frequente (99-80%)
Enfisema	Muito frequente (99-80%)
Bronquiectasia	Muito frequente (99-80%)
Alfa-1-antitripsina sérica reduzida	Muito frequente (99-80%)
Icterícia	Frequente (79-30%)
Cirrose	Frequente (79-30%)
Hepatomegalia	Frequente (79-30%)
Hepatite	Frequente (79-30%)
Bronquite	Frequente (79-30%)
Paniculite	Muito raro (4-1%)

Fonte: Elaboração própria, 2024.

A Figura 47 mostra a aba de informações avançadas sobre a doença. O usuário pode ler sobre o tipo de herança, sinônimos, idade de início dos sintomas, classificações da doença, diagnóstico e tratamento. Na imagem não constam todos os tratamentos.

Figura 47 – Informações avançadas sobre a doença Deficiência de Alfa-1 Antitripsina.

Informações avançadas



Tipo de herança

Autossômica recessiva

Sinônimos

Deficiência de inibidor de alfa-1-proteinase

Idade de início dos sintomas

Qualquer idade

Classificação da doença

Doenças Renais Raras

Doenças Raras Indicadas Para Transplante

Doenças Metabólicas

Doenças Genéticas

Doenças Hepáticas Raras

Doenças Respiratórias Raras

Diagnóstico*

- Exames de sangue: É coletada uma amostra de sangue para medir os níveis de AAT (alfa-1-antitripsina) e avaliar como o fígado está funcionando. Se os níveis de AAT forem baixos, serão realizados testes genéticos para identificar variações genéticas associadas à Alfa-1.
- Imagem: Raios X e tomografias computadorizadas podem mostrar sinais de Alfa-1 nos pulmões e descartar outras condições. Esses exames também podem indicar a localização e a gravidade de quaisquer danos.
- Testes de função pulmonar: Esses testes não diagnosticam Alfa-1, mas podem informar ao médico como os pulmões estão funcionando. Normalmente, envolvem soprar em uma máquina que mede a função pulmonar.
- Ultrassom ou elastografia do fígado: Se houver suspeita de problemas no fígado, o médico pode solicitar um ultrassom do fígado ou uma elastografia por ultrassom (FibroScan®) para verificar se há cicatrizes.
- Biópsia do fígado: Se houver danos no fígado, o médico pode coletar uma pequena amostra de tecido (biópsia) para determinar a gravidade do dano.

Tratamento*

- Terapia de reposição: O médico pode aumentar os níveis de AAT administrando AAT normal suplementar (coletado e purificado de doadores de sangue) diretamente na veia (infusão IV). Isso não reverte os danos nos pulmões, mas pode prevenir danos futuros. No entanto, não evita danos ao fígado causados pela Alfa-1.

Fonte: Elaboração própria, 2024.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do protótipo sobre doenças raras possibilitou a visualização de uma plataforma completa com disponibilização rápida e concisa de informações de mais de 4,000 mil doenças. Com isso, é possível visualizar uma potencial solução para a lacuna de conhecimento sobre as doenças raras no país, trazer um meio acessível de obtenção de informações para profissionais e pacientes e contribuir para a padronização e agilidade do itinerário de pacientes ao diagnóstico e tratamento corretos.

Com a implementação deste protótipo, tornou-se possível delinear e analisar potenciais trajetórias futuras. Uma das possibilidades consideradas é a evolução da implementação do protótipo para uma aplicação *web* completa com as funcionalidades faltantes do projeto para publicação. Por exemplo, conseguir acesso aos dados de diagnóstico e tratamento faltantes para completar o catálogo de informações de cada doença para auxiliar no objetivo de preencher a lacuna de conhecimento sobre doenças raras no país. O mesmo pode ser alcançado também com a tradução do *HPO* para Português sendo disponibilizada. Outra forma de resolver essa falta de dados é a colaboração com um profissional da área da saúde para realizar a tradução das informações.

Para melhorar a navegabilidade e acessibilidade da plataforma, pode-se implementar soluções de design e código para facilitar o funcionamento de leitores de tela. Também é possível implementar um mapa da plataforma com a explicação das fontes de dados utilizadas e guias de navegação. Para tornar mais rápida e abrangente a pesquisa por doenças raras, pode-se implementar a filtragem das doenças por sintomas.

Outros projetos também podem utilizar o protótipo como base para aplicação em outras áreas da saúde. Outra utilidade é promover o estímulo ao desenvolvimento de uma base de dados de doenças raras brasileira.

REFERÊNCIAS

DBCLS. **How To Use PubCaseFinder**. 2018. Acesso em: [18 Ago 2024]. Disponível em: <<https://pubcasefinder.dbcls.jp/guides>>.

FDA. **Rare Diseases at FDA**. 2022. Acesso em: [26 Ago 2024]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/patients/rare-diseases-fda>>.

FOUNDATION, P. S. **What is Python? Executive Summary**. 2024. Disponível em: <<https://www.python.org/doc/essays/blurb/>>.

HOFFMAN, M. **Inherited Metabolic Disorders**. 2023. Acesso em: [26 Ago 2024]. Disponível em: <<https://www.webmd.com/a-to-z-guides/inherited-metabolic-disorder-types-and-treatments>>.

HPO. **The Human Phenotype Ontology**. 2024. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://hpo.jax.org/>>.

I, S. *et al.* Knowledge and awareness of rare diseases among healthcare professionals in the kingdom of bahrain. **Cureus**, 2023.

ICIMD. **International Classification of Inherited Metabolic Disorders (ICIMD)**. 2024. Acesso em: [26 Ago 2024]. Disponível em: <<http://www.icimd.org/>>.

IRIART, J. A. B. *et al.* Da busca pelo diagnóstico às incertezas do tratamento: desafios do cuidado para as doenças genéticas raras no brasil. **Ciência Saúde Coletiva**, ABRASCO - Associação Brasileira de Saúde Coletiva, v. 24, n. 10, p. 3637–3650, Oct 2019. ISSN 1413-8123. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.01612019>>.

KARNEBEEK, C. D. M. van *et al.* The treatable intellectual disability app www.treatable-id.org: A digital tool to enhance diagnosis & care for rare diseases. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, 2012.

KNOW as we. **RDK Rare Disease Knowledge Web User Guide**. 2024. Acesso em: [17 Ago 2024]. Disponível em: <https://rcd-media.com/apps/rdk/guides/rdk_web_guide_en.pdf>.

KONIJNENBURG, E. M. M. H. van *et al.* Treatable inherited metabolic disorders causing intellectual disability: 2021 review and digital app. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 170, 2021. REVIEW.

MAYRIDES, M.; CASTILLA, E. M. R. de; SZELEPSKI, S. A civil society view of rare disease public policy in six latin american countries. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 15, n. 60, 2020.

MEHTA, S. Web Page, **Retinite pigmentosa**. Manual MSD, 2022. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-oftalmológicos/doenças-da-retina/retinite-pigmentosa>>.

MONDO. **Mondo Disease Ontology**. 2024. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://mondo.monarchinitiative.org/>>.

MS. **Meu Sus Digital**. 2024. Acesso em: [24 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/seidigi/meusudigital>>.

NHGRI. **Genetic Disorders**. 2024. Acesso em: [05 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.genome.gov/For-Patients-and-Families/Genetic-Disorders>>.

NLM. **About GTR**. 2024. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr/>>.

NORD. **Rare Disease Database**. 2024. Acesso em: [05 Set 2024]. Disponível em: <<https://rarediseases.org/rare-diseases/>>.

OMIM. **OMIM® - Online Mendelian Inheritance in Man®**. 2024. Acesso em: [10 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.omim.org/help/about>>.

ORPHADATA. **DESCRIPTION OF THE ORPHANET NOMENCLATURE FILES FOR CODING**. 2024. Disponível em: <<https://www.orphadata.com/docs/ORPHAnomenclaturexmlcontent.pdf>>.

_____. **FREE ACCESS PRODUCTS DESCRIPTION**. 2024. Disponível em: <<https://www.orphadata.com/docs/OrphadataFreeAccessProductsDescription.pdf>>.

ORPHANET. **Doença de Niemann-Pick C**. 2006. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/pt/disease/detail/646>>.

_____. **Deficiência de alfa-1 antitripsina**. 2008. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/pt/disease/detail/60>>.

_____. **Idiopathic intracranial hypertension**. 2012. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/en/disease/detail/238624>>.

_____. **Síndrome de Hurler**. 2014. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/pt/disease/detail/93473>>.

_____. **Paquioniquia congênita**. 2022. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/pt/disease/detail/2309>>.

_____. **Tay-Sachs disease**. 2023. Acesso em: [15 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orpha.net/en/disease/detail/845>>.

_____. **About Orphanet**. 2024. Acesso em: [10 Set 2024]. Disponível em: <https://www.orpha.net/en/other-information/about_orphanet>.

_____. **Orphanet Scientific Knowledge Base**. 2024. Acesso em: [16 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.orphadata.com/orphanet-scientific-knowledge/>>.

PATTYAM, S. P. Data engineering for business intelligence: Techniques for etl, data integration, and real-time reporting. **Hong Kong Journal of AI and Medicine**, v. 1, n. 2, p. 1–54, Nov. 2021. Disponível em: <<https://hongkongscipub.com/index.php/hkjaim/article/view/48>>.

PORTIN, P.; WILKINS, A. The evolving definition of the term “gene”. **Genetics**, 2017.

POWELL-HAMILTON, N. N. Web Page, **Síndrome de Down (trissomia do 21)**. Manual MSD, 2023. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/pediatria/anomalias-genéticas-e-cromossômicas/síndrome-de-down-trissomia-do-21>>.

PUBMED. **About PMC**. 2024. Acesso em: [10 Set 2024]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/about/intro/>>.

RICHTER, T. *et al.* Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: Report of the ispor rare disease special interest group. **Value in Health**, v. 18, n. 6, 2015.

SCHULZE, T. G.; MCMAHON, F. J. Defining the phenotype in human genetic studies: forward genetics and reverse phenotyping. **Hum Hered**, 2004.

Sá, N. M. de. **RarasNet - Desenvolvimento de aplicativo mobile para divulgação de informações sobre doenças raras**. s.d. Acesso em: [24 Set 2024]. Disponível em: <https://www.rnp.br/arquivos/gt-rarasnet.pdf?VersionId=I2ht_fa4hQ_RmfghuhemcGkC.yMGfIkK>.

(US), N. C. for B. I. **Entrez Programming Utilities Help**. 2010. Acesso em: [13 Nov 2024]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK25501/>>.

WALFISH, A. E.; COMPANIONI, R. A. C. Web Page, **Doença de Crohn**. Manual MSD, 2023. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/distúrbios-gastrointestinais/doença-inflamatória-intestinal/doença-de-crohn>>.