

Avanços em neurociências no entendimento de doenças e síndromes raras: uma revisão integrativa

Advances in neuroscience in understanding rare diseases and syndromes: an integrative review

Avances en neurociencia para la comprensión de enfermedades y síndromes raros: una revisión integradora

Cassio Hartmann¹
Sandra Antunes Rocha Hartmann²
Fabio da Silva Ferreira Vieira³
Uanderson Pereira da Silva⁴
Gabriel César Dias Lopes⁵

Resumo

Introdução: As Doenças e Síndromes Raras representam um grande desafio para a ciência e a prática clínica, especialmente por sua baixa prevalência, diversidade fenotípica e complexidade diagnóstica. Nos últimos anos, os avanços em Neurociências têm proporcionado novas perspectivas no entendimento dessas condições, com impacto significativo no diagnóstico precoce, na caracterização clínica e no desenvolvimento de terapias personalizadas. **Objetivo:** Esta revisão integrativa tem como objetivo analisar os principais avanços neurocientíficos aplicados ao estudo de Doenças e Síndromes Raras. **Método:** Foram incluídos estudos publicados entre 2015 e 2025, selecionados nas bases PubMed, Scopus, Web of Science e SciELO. **Resultados:** Os resultados foram organizados em quatro eixos temáticos: neuroimagem, genética, neurodesenvolvimento e inteligência artificial. Constatou-se que a integração dessas áreas tem contribuído para o aprimoramento dos modelos diagnósticos e terapêuticos, embora ainda existam desafios importantes, como o subdiagnóstico, a escassez de dados populacionais e limitações éticas e econômicas. **Conclusões:** Conclui-se que o fortalecimento de políticas públicas e a promoção de redes de

¹ PhD em Saúde Coletiva, Logos University International (UNILOGOS), Miami, Florida, Estados Unidos. E-mail: cassiohartmann04@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0181-1430>

² PhD in Neurosciences (Honoris Causa), Logos University International (UNILOGOS), Miami, Florida, Estados Unidos. E-mail: sandrahartmann25@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-9008-8389>

³ Pós-Doutorando em Neurociências, Logos University International (UNILOGOS), Miami, Florida, Estados Unidos. E-mail: fabio.vieira@unilogos.edu.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7841-5260>

⁴ PhD em Ciências da Saúde, Logos University International (UNILOGOS), 4300, Biscayne Blvd, Miami, FL 33137, Estados Unidos. E-mail: dr.uandersonps@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-8927-78476>

⁵ Doutor em Psicologia (Psy.D), European International University (EIU), Paris, França. E-mail: president@unilogos.edu.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4977-5873>

colaboração científica são essenciais para ampliar o acesso às inovações e garantir melhorias na qualidade de vida dos indivíduos afetados.

Palavras-chave: Neurociências. Doenças Raras. Síndromes Raras. Neuroimagem. Genética. Inteligência Artificial.

Abstract

Introduction: Rare Diseases and Syndromes represent a significant challenge for science and clinical practice, due to their low prevalence, phenotypic diversity, and diagnostic complexity. In recent years, advances in neuroscience have provided new insights into understanding these conditions, significantly impacting early diagnosis, clinical characterization, and the development of personalized therapies. This integrative review aims to analyze the main neuroscientific advances applied to the study of rare Diseases and Syndromes. **Method:** Studies published between 2015 and 2025 were included, selected from PubMed, Scopus, Web of Science, and SciELO databases. **Results:** The results were organized into four thematic axes: neuroimaging, genetics, neurodevelopment, and artificial intelligence. It was found that the integration of these fields has contributed to the refinement of diagnostic and therapeutic models, although important challenges remain, such as underdiagnosis, lack of population data, and ethical and economic limitations. **Conclusions:** It is concluded that strengthening public policies and promoting scientific collaboration networks are essential to broaden access to innovations and improve the quality of life of affected individuals.

Keywords: Neuroscience. Rare Diseases. Rare Syndromes. Neuroimaging. Genetics. artificial intelligence.

Resumen

Introducción: Las Enfermedades y Síndromes Raros representan un gran desafío para la ciencia y la práctica clínica, especialmente debido a su baja prevalencia, diversidad fenotípica y complejidad diagnóstica. En los últimos años, los avances en neurociencia han aportado nuevas perspectivas en la comprensión de estas condiciones, con un impacto significativo en el diagnóstico precoz, la caracterización clínica y el desarrollo de terapias personalizadas. **Objetivo:** Esta revisión integradora pretende analizar los principales avances neurocientíficos aplicados al estudio de las Enfermedades y Síndromes Raros. **Método:** Se incluyeron estudios publicados entre 2015 y 2025, seleccionados de las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science y SciELO. **Resultados:** Los resultados se organizaron en cuatro ejes temáticos: neuroimagen, genética, neurodesarrollo e inteligencia artificial. Se encontró que la integración

de estas áreas ha contribuido al mejoramiento de los modelos diagnósticos y terapéuticos, aunque aún existen desafíos importantes, como el subdiagnóstico, la escasez de datos poblacionales y las limitaciones éticas y económicas. **Conclusiones:** Se concluye que el fortalecimiento de las políticas públicas y la promoción de redes de colaboración científica son esenciales para ampliar el acceso a las innovaciones y asegurar mejoras en la calidad de vida de las personas afectadas.

Palabras clave: Neurociencia. Enfermedades Raras. Síndromes Raras. Neuroimagen. Genética. inteligencia artificial.

A COGNITIONIS adota a Licença de Atribuição CC BY do Creative Commons <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. Introdução

As Doenças e Síndromes Raras representam um grupo heterogêneo de condições que afetam um número relativamente pequeno de indivíduos na população, mas que, em conjunto, impactam milhões de pessoas em todo o mundo. Estima-se que existam entre 6.000 a 8.000 Doenças Raras descritas, das quais aproximadamente 80% possuem origem genética e muitas apresentam manifestações neurológicas significativas. A complexidade clínica, a escassez de conhecimento especializado e o diagnóstico frequentemente tardio tornam essas condições um desafio tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes e seus familiares.

Nesse contexto, as Neurociências têm assumido um papel cada vez mais central na investigação das bases fisiopatológicas dessas enfermidades. O avanço de técnicas como neuroimagem funcional, genômica, transcriptômica e a modelagem computacional do cérebro tem possibilitado uma compreensão mais detalhada dos mecanismos que sustentam essas doenças, contribuindo não apenas para o diagnóstico precoce e preciso, mas também para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais eficazes e personalizadas.

A relevância desta temática é amplificada pelo crescimento do número de estudos interdisciplinares que integram conhecimentos da biologia molecular, da genética, da neurociência cognitiva e da engenharia biomédica. Esses avanços oferecem novas perspectivas para condições que historicamente foram negligenciadas pela pesquisa biomédica tradicional, seja por seu baixo retorno econômico ou pela escassez de dados clínicos robustos. Dessa forma, uma abordagem integrativa torna-se indispensável para mapear o estado atual do

conhecimento e identificar lacunas críticas que ainda precisam ser preenchidas.

Diante do exposto surge a pergunta desta pesquisa, Quais são os principais avanços em Neurociências que têm contribuído para o diagnóstico, entendimento e tratamento de Doenças e Síndromes Raras?

Este artigo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura recente sobre os principais avanços em Neurociências aplicados ao entendimento das Doenças e Síndromes Raras. Pretende-se discutir como o progresso tecnológico e científico tem contribuído para redefinir paradigmas diagnósticos, terapêuticos e éticos, oferecendo novas esperanças para indivíduos acometidos por essas condições. Ao reunir e analisar criticamente os achados disponíveis, espera-se colaborar para a ampliação do conhecimento nessa área e incentivar novas investigações interdisciplinares.

2. Referencial Teórico

As Neurociências têm desempenhado um papel fundamental na ampliação do conhecimento sobre Doenças e Síndromes Raras, especialmente aquelas de origem Neurológica. A evolução das técnicas de neuroimagem, genômica, neurofisiologia e inteligência artificial tem permitido o mapeamento mais preciso de estruturas cerebrais e suas alterações em indivíduos com essas condições (Kandel et al., 2021).

Segundo Haas et al. (2020), a compreensão das bases genéticas de Doenças Raras como a Doença de Huntington, a Ataxia de Friedreich e a Síndrome da Pessoa Rígida tem sido possível graças ao avanço na Neurogenética, que permite identificar mutações raras com impacto direto na expressão proteica e na função neuronal. A tecnologia de sequenciamento de nova geração (NGS) revolucionou o diagnóstico, oferecendo maior precisão e rapidez.

Em estudo publicado por Boycott et al. (2019), destaca-se que mais de 70% das Doenças Raras possuem origem Neurológica, muitas delas com manifestações precoces na infância. Isso evidencia a necessidade de uma abordagem interdisciplinar, envolvendo neurologistas, geneticistas, psiquiatras e terapeutas, no processo diagnóstico e terapêutico.

A neuroimagem funcional, como a fMRI e o PET-scan, também tem sido crucial na identificação de padrões de ativação cerebral atípicos em indivíduos com Doenças Raras do neurodesenvolvimento, como a Síndrome de Rett e a Esclerose Tuberosa (Chugani et al., 2018). Tais avanços não apenas favorecem o diagnóstico, mas também contribuem para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas personalizadas.

Além disso, o uso de modelos animais e organoides cerebrais tem permitido explorar os mecanismos patofisiológicos dessas condições em nível celular e molecular. Lancaster et al. (2013), por exemplo, demonstraram como organoides derivados de células-tronco podem ser utilizados para modelar Síndromes Raras do desenvolvimento cerebral, como a microcefalia associada a mutações genéticas raras.

Outro ponto relevante é a incorporação da inteligência artificial e aprendizado de máquina na análise de grandes volumes de dados clínicos e genéticos. De acordo com Topol (2019), essas tecnologias possibilitam a identificação de padrões que seriam imperceptíveis à análise humana, contribuindo para o diagnóstico precoce e a estratificação de pacientes.

Por fim, é importante destacar o papel das redes internacionais de colaboração científica, como o projeto Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN), que tem promovido estudos multicêntricos e compartilhamento de dados entre pesquisadores de diferentes países, fortalecendo o avanço nas Neurociências aplicadas às Doenças Raras (Austin et al., 2018).

2.1 Panorama das Doenças e Síndromes Raras com Impacto Neurológico

As Doenças e Síndromes Raras constituem um conjunto diversificado de condições médicas que afetam até 65 em cada 100.000 pessoas, conforme critérios adotados por instituições como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a União Europeia.

No Brasil, a Portaria nº 199/2014 do Ministério da Saúde define Doença Rara como aquela que afeta até 65 indivíduos a cada 100 mil habitantes, o que representa cerca de 13 milhões de brasileiros acometidos. Muitas dessas doenças apresentam comprometimentos neurológicos significativos, que afetam o desenvolvimento, a cognição, o comportamento e a Motricidade Humana dos indivíduos.

Cerca de 80% das Doenças Raras têm origem genética, e mais da metade manifesta-se na infância, com quadros neurológicos graves ou progressivos. Entre essas condições, destacam-se a **Doença de Huntington**, **Síndrome de Rett**, **Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) familiar**, **Síndrome de Dravet**, **Doença de Niemann-Pick tipo C**, entre outras. Além disso, muitas Síndromes genéticas associadas a mutações específicas, como a **Síndrome do X Frágil** e a **Esclerose Tuberosa**, afetam diretamente o Sistema Nervoso Central.

Essas doenças compartilham características como a dificuldade diagnóstica, a ausência de tratamentos curativos e o impacto significativo na qualidade de vida. O diagnóstico é frequentemente tardio, o que compromete o início precoce de intervenções que poderiam

retardar ou mitigar a progressão dos sintomas neurológicos. Soma-se a isso a escassez de especialistas familiarizados com essas patologias, bem como a limitada inclusão dessas condições em protocolos clínicos convencionais.

Os avanços em Neurociência têm se mostrado cruciais na superação desses desafios. Tecnologias como o sequenciamento genético de nova geração (NGS), a neuroimagem de alta resolução e o uso de organoides cerebrais têm ampliado a compreensão das alterações estruturais e funcionais do cérebro em Doenças Raras. Adicionalmente, o desenvolvimento de bancos de dados genômicos e clínicos internacionais tem possibilitado a identificação de novos genes associados a condições até então pouco compreendidas.

Assim, compreender o panorama das Doenças e Síndromes Raras com envolvimento neurológico é fundamental para direcionar pesquisas, formular políticas públicas e desenvolver estratégias terapêuticas personalizadas.

A Neurociência contemporânea desempenha, portanto, um papel estratégico na articulação entre o conhecimento básico e a aplicação clínica no cuidado de pessoas com essas condições complexas.

2.2 Avanços em Neurociência Aplicados ao Diagnóstico

O diagnóstico preciso e precoce de Doenças e Síndromes Raras com manifestações Neurológicas é um dos maiores desafios enfrentados pela medicina contemporânea. Tradicionalmente, o processo diagnóstico envolvia uma longa trajetória clínica, com múltiplas consultas e exames inconclusivos. Com os avanços das Neurociências, no entanto, novas ferramentas têm transformado significativamente esse cenário, promovendo maior acurácia, agilidade e personalização na identificação dessas condições.

2.3 Neuroimagem Funcional e Estrutural

As tecnologias de neuroimagem têm evoluído de forma expressiva, permitindo não apenas a visualização anatômica do cérebro, mas também a avaliação de sua funcionalidade em tempo real. A **ressonância magnética funcional (fMRI)**, por exemplo, tem sido utilizada para detectar alterações na conectividade cerebral em Síndromes como Rett e X Frágil, antes mesmo da manifestação clínica evidente. A **tomografia por emissão de pósitrons (PET)** e a **espectroscopia por ressonância magnética (MRS)** também têm contribuído para identificar padrões metabólicos e neuroquímicos característicos de Doenças Neurodegenerativas Raras.

2.4 Genômica e Biomarcadores Moleculares

O sequenciamento genético de nova geração (NGS) e as abordagens de **exoma completo (WES)** e **genoma completo (WGS)** revolucionaram o campo do diagnóstico genético.

Atualmente, é possível identificar mutações responsáveis por Doenças Raras com manifestações Neurológicas em poucos dias, algo que antes levava anos ou nunca era concluído. Além disso, a integração de dados genômicos com perfis de expressão gênica, proteínas específicas e metabólitos permitiu o desenvolvimento de **biomarcadores moleculares** que auxiliam na estratificação e prognóstico dos pacientes.

2.5 Inteligência Artificial e Diagnóstico Assistido

O uso de algoritmos de **inteligência artificial (IA)** e **machine learning** tem crescido na análise de grandes volumes de dados clínicos, genéticos e de imagem. Ferramentas baseadas em IA são capazes de identificar padrões invisíveis ao olhar humano, reduzindo o tempo diagnóstico e aumentando sua precisão. Em centros especializados, softwares de apoio à decisão clínica têm sido utilizados para sugerir possíveis diagnósticos com base em dados fenotípicos e genotípicos integrados.

2.6 Testes Neuropsicológicos Digitalizados

A digitalização de **testes neuropsicológicos** e o uso de plataformas online de avaliação cognitiva têm facilitado a triagem de disfunções neurológicas associadas a Síndromes Raras, sobretudo em populações pediátricas. Ferramentas adaptadas para diferentes idades e culturas, integradas a bancos de dados normativos, têm aprimorado a detecção de déficits cognitivos, motores e comportamentais sutis, permitindo intervenções mais precoces.

Esses avanços não apenas aumentam a sensibilidade e especificidade dos diagnósticos, como também favorecem o desenvolvimento de planos terapêuticos mais personalizados, centrados no perfil biológico e clínico de cada indivíduo. A Neurociência diagnóstica, portanto, assume um papel fundamental na redefinição dos caminhos de cuidado em Doenças Raras Neurológicas.

2.7 Avanços no Entendimento dos Mecanismos Neurobiológicos

A compreensão dos mecanismos neurobiológicos que sustentam as Doenças e Síndromes Raras tem avançado significativamente com o progresso das Neurociências. Tais avanços permitem desvendar os processos celulares, moleculares e sistêmicos que estão na base de manifestações clínicas complexas, contribuindo para diagnósticos mais precisos, identificação de alvos terapêuticos e desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

2.8 Neurobiologia Molecular e Celular

O aprofundamento dos estudos em **neurobiologia molecular** tem revelado os caminhos pelos quais mutações genéticas específicas afetam o funcionamento dos neurônios e das redes neurais. Pesquisas com foco em **proteínas anormais**, como as encontradas na Doença de Huntington e na Esclerose Lateral Amiotrófica Familiar, têm elucidado mecanismos de toxicidade celular, disfunções sinápticas e acúmulo de agregados proteicos que resultam em neurodegeneração progressiva.

Além disso, distúrbios no **transporte axonal**, na **plasticidade sináptica** e nos **canais iônicos** também têm sido relacionados a condições como a Síndrome de Dravet e a Epilepsia Genética Generalizada. Esses conhecimentos ajudam a distinguir subtipos de doenças anteriormente agrupadas sob diagnósticos imprecisos, tornando possível um tratamento mais direcionado.

2.9 Modelos Animais e Organoides Cerebrais

Modelos animais geneticamente modificados, como camundongos transgênicos, têm sido fundamentais para estudar a progressão e os efeitos de mutações específicas no sistema nervoso. No entanto, os recentes avanços em **organoides cerebrais** — estruturas tridimensionais derivadas de células-tronco humanas que mimetizam aspectos do desenvolvimento cerebral — representam um marco importante para a investigação de doenças raras, especialmente aquelas que afetam o neurodesenvolvimento, como a síndrome de Rett e as leucodistrofias.

Esses modelos permitem observar *in vitro* a formação de redes neurais, sinapses e alterações morfológicas ou funcionais associadas a mutações genéticas, promovendo um ambiente controlado para testagem de fármacos e manipulações genéticas com maior precisão

translacional.

2.10 Neuroinflamação e Mecanismos Imunológicos

A **neuroinflamação** tem emergido como um componente crítico em muitas Doenças Neurológicas Raras, particularmente nas de caráter progressivo ou autoimune. Estudos mostram que a ativação crônica de **micróglias** e **astrócitos**, células de suporte do Sistema Nervoso Central, pode contribuir para a degeneração neuronal e amplificação dos sintomas. Condições como a Doença de Niemann-Pick tipo C e algumas formas de encefalopatias autoimunes raras têm evidenciado esse papel da resposta imune como agravante do quadro clínico.

2.11 Neuroplasticidade e Reorganização Funcional

A **Neuroplasticidade**, entendida como a capacidade do cérebro de se reorganizar em resposta a estímulos ou lesões, é outro conceito-chave na compreensão de como indivíduos com Doenças Raras lidam com seus déficits neurológicos. Pesquisas em neuroimagem funcional têm demonstrado que, mesmo diante de alterações estruturais significativas, é possível a formação de circuitos alternativos que preservam parcialmente funções cognitivas ou motoras, o que tem implicações diretas para a reabilitação.

Esses avanços revelam uma nova era na neurociência, em que o conhecimento dos mecanismos biológicos subjacentes às Doenças Raras deixa de ser meramente descritivo e passa a ser fundamental para o desenvolvimento de terapias personalizadas e mais eficazes.

2.12 Intervenções e Terapias Emergentes

Os avanços no entendimento dos mecanismos neurobiológicos das Doenças e Síndromes Raras têm impulsionado o desenvolvimento de terapias inovadoras, que vão além das abordagens sintomáticas convencionais. A Neurociência contemporânea oferece hoje um portfólio crescente de intervenções terapêuticas promissoras, que incluem desde terapias gênicas e celulares até tecnologias digitais de reabilitação, contribuindo para uma medicina mais personalizada, eficaz e acessível.

2.13 Terapias Gênicas e de Edição Genética

A **terapia gênica** representa um dos campos mais promissores no tratamento de Doenças Raras de origem Neurológica, especialmente aquelas causadas por mutações em genes específicos. Essa abordagem consiste na introdução, remoção ou correção de genes defeituosos por meio de vetores virais, como os adenovírus. Um exemplo notável é a aprovação da terapia gênica **onasemnogene abeparvovec** para atrofia muscular espinhal (AME), que demonstrou eficácia clínica significativa.

Adicionalmente, técnicas de **edição genética** como o **CRISPR-Cas9** que é uma ferramenta poderosa que se originou do sistema de imunidade adaptativa bacteriana e é utilizada para alterar o genoma de células e organismos têm sido exploradas em modelos pré-clínicos para corrigir mutações causadoras de doenças como a Síndrome de Angelman e Distrofias Neurodegenerativas. Embora ainda em estágios iniciais de aplicação clínica, essas abordagens representam uma revolução potencial no tratamento curativo de Doenças Raras.

2.14 Terapias Celulares e Organoides Terapêuticos

O uso de **células-tronco pluripotentes induzidas (iPSCs)** e **células progenitoras neurais** abre caminho para estratégias de **reposição celular**, particularmente em doenças que envolvem perda neuronal progressiva. Estudos em andamento investigam o potencial dessas células para restaurar circuitos neurais danificados e melhorar funções motoras e cognitivas.

Outra inovação emergente é o uso de **organoides cerebrais terapêuticos**, cultivados in vitro e manipulados geneticamente para corrigir anomalias antes da reinserção no organismo, técnica que ainda se encontra em estágio experimental, mas que sugere perspectivas futuras de terapias altamente personalizadas.

2.15 Estimulação Cerebral e Tecnologias Neuroeletrônicas

Métodos de **estimulação cerebral não invasiva**, como a **estimulação magnética transcraniana (TMS)** e a **estimulação transcraniana por corrente contínua (tDCS)**, têm sido utilizados como terapias adjuvantes para melhorar funções cognitivas e comportamentais em síndromes como Rett e X Frágil. Já a **estimulação cerebral profunda (DBS)**, tradicionalmente utilizada na doença de Parkinson, tem sido adaptada para casos de distonia hereditária e epilepsias refratárias raras.

Além disso, **interfaces cérebro-computador** e dispositivos neuroeletrônicos têm sido desenvolvidos para restaurar a comunicação e a mobilidade em pacientes com limitações motoras severas, promovendo maior independência e qualidade de vida.

2.16 Reabilitação Neurocognitiva e Terapias Digitais

A reabilitação de pacientes com Síndromes Raras Neurológicas tem se beneficiado de **plataformas digitais, realidade virtual (VR) e jogos terapêuticos**, que estimulam a neuroplasticidade de maneira lúdica e personalizada. Essas ferramentas têm mostrado bons resultados na melhora de funções executivas, linguagem, coordenação motora e atenção em populações pediátricas e adultas.

As chamadas **digital therapeutics** vêm ganhando espaço como parte de planos integrados de cuidado, utilizando algoritmos de adaptação em tempo real e feedback contínuo para maximizar o engajamento e os ganhos funcionais.

2.17 Desafios Éticos e Sociais

Apesar dos notáveis avanços proporcionados pelas Neurociências no campo das Doenças e Síndromes Raras, uma série de desafios éticos, sociais e políticos ainda permeia a aplicação prática desses conhecimentos. A natureza complexa dessas doenças, a escassez de tratamentos curativos e os custos elevados das novas tecnologias levantam questões fundamentais sobre equidade, justiça distributiva, privacidade genética e o direito ao cuidado especializado.

2.18 Acesso Desigual a Diagnóstico e Tratamento

A distribuição desigual dos recursos de saúde entre diferentes regiões e grupos sociais compromete o acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento adequado de muitas Doenças Raras com envolvimento neurológico. Tecnologias de ponta, como o sequenciamento genético e terapias avançadas, ainda estão concentradas em centros urbanos e em instituições privadas, dificultando o atendimento equitativo pelo sistema público de saúde, especialmente em países de baixa e média renda.

Essa disparidade acarreta **atrasos diagnósticos**, menor adesão aos tratamentos e sobrecarga das famílias, que muitas vezes precisam recorrer ao sistema judiciário para garantir

o acesso a terapias de alto custo, gerando judicialização da saúde.

2.19 Questões Éticas na Genética e na Terapia Gênica

A identificação de variantes genéticas associadas a Doenças Raras suscita debates relevantes sobre **privacidade, consentimento informado e uso de informações genômicas**. A interpretação de achados genéticos incertos pode gerar ansiedade em pacientes e famílias, exigindo aconselhamento genético especializado. Além disso, o uso de técnicas como CRISPR em humanos ainda levanta preocupações quanto à segurança, à ética da modificação hereditária e à possibilidade de aplicações não terapêuticas, como o “aperfeiçoamento genético”.

As terapias gênicas, embora promissoras, apresentam **custos elevados**, riscos imunológicos e efeitos adversos ainda pouco compreendidos no longo prazo, o que exige rigorosos protocolos de segurança e acompanhamento contínuo.

2.20 Estigmatização e Invisibilidade Social

Pessoas com Doenças Raras frequentemente enfrentam **estigmas sociais**, diagnósticos errôneos e exclusão de espaços educacionais e laborais. A ausência de representação adequada nos meios de comunicação e nas políticas públicas reforça essa invisibilidade, impactando a autoestima, o desenvolvimento social e a qualidade de vida dos pacientes.

A negligência histórica dessas condições na formação de profissionais da saúde também contribui para a perpetuação de estigmas e para a dificuldade em reconhecer sinais clínicos precoces, reforçando a importância de capacitação e sensibilização continuada.

2.21 Sustentabilidade e Justiça Distributiva

À medida que terapias inovadoras se tornam disponíveis, surge o dilema da **sustentabilidade econômica** dos sistemas de saúde. A priorização de recursos limitados frente a tratamentos de altíssimo custo requer decisões éticas complexas sobre quem deve ter acesso, em que circunstâncias, e com base em quais critérios. A justiça distributiva impõe que se considere não apenas a eficácia clínica, mas também o impacto social e a qualidade de vida proporcionada pelas intervenções.

Diante desse cenário, torna-se urgente o desenvolvimento de **políticas públicas**

inclusivas, que garantam o acesso universal às inovações Neurocientíficas, sem comprometer os princípios de equidade e dignidade humana.

3. Metodologia

A presente revisão integrativa foi conduzida com o intuito de reunir, analisar e sintetizar a produção científica recente acerca dos avanços em Neurociências aplicados ao entendimento de Doenças e Síndromes Raras. Esse tipo de revisão permite a incorporação de diferentes metodologias, incluindo estudos teóricos, empíricos, qualitativos e quantitativos, promovendo uma visão abrangente e crítica do tema.

3.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conforme delineado por Whitemore e Knafl (2005), que compreende seis etapas principais: formulação da questão de pesquisa, definição dos critérios de inclusão e exclusão, seleção das fontes, categorização das informações, análise crítica e interpretação dos resultados.

3.2 Fontes de Dados e Estratégia de Busca

Foram realizadas buscas nas bases de dados **PubMed**, **SciELO**, **Scopus**, **Web of Science** e **Embase**, abrangendo publicações entre os anos de 2015 e 2025. Utilizou-se a combinação de descritores em português e em inglês, por meio de operadores booleanos, incluindo: “neurociência” AND “Doenças Raras”, “Rare Diseases” AND “Neuroscience”, “Neurobiology” AND “orphan diseases”, “Genetic Syndromes” AND “Neurodevelopment”, entre outros.

3.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos artigos:

- Publicados entre 2015 e 2024;
- Disponíveis em português, inglês ou espanhol;
- Que abordassem, de forma explícita, a interface entre Neurociências e Doenças ou Síndromes Raras;

- De caráter empírico, teórico ou de revisão.

Foram excluídos:

- Resumos de eventos, Dissertações, Teses e Trabalhos Duplicados;
- Estudos com foco exclusivamente clínico sem relação com aspectos neurobiológicos ou neurocientíficos;
- Artigos com acesso restrito sem possibilidade de obtenção do texto completo.

3.4 Processo de Seleção

A triagem inicial foi feita a partir dos títulos e resumos, seguida da leitura na íntegra dos artigos potencialmente relevantes. Dois revisores realizaram de forma independente a seleção dos estudos, e eventuais divergências foram resolvidas por consenso. Os dados extraídos foram organizados em categorias temáticas relacionadas ao diagnóstico, mecanismos neurobiológicos, terapias emergentes e implicações éticas.

Essa abordagem metodológica permitiu uma análise ampla e sistematizada do estado atual da produção científica, com vistas à construção de um panorama consolidado sobre as contribuições das Neurociências para o campo das Doenças e Síndromes Raras.

4. Resultados e Discussões

4.1 Contribuições das Neurociências para Políticas Públicas em Saúde Rara

O avanço das Neurociências tem repercutido não apenas no campo biomédico, mas também no desenvolvimento de políticas públicas mais sensíveis, precisas e integradas voltadas ao cuidado das pessoas acometidas com Doenças e Síndromes Raras de impacto neurológico. As evidências geradas pelas pesquisas neurocientíficas têm sido fundamentais para nortear estratégias de diagnóstico precoce, formulação de diretrizes clínicas, capacitação de profissionais e desenho de serviços especializados.

4.2 Inclusão de Doenças Raras em Protocolos Nacionais

Com base em estudos neurocientíficos que detalham os mecanismos fisiopatológicos, sintomas precoces e trajetórias clínicas de Doenças Raras Neurológicas, muitas dessas condições passaram a ser incorporadas em **protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas**.

No Brasil, a criação da **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras** (Portaria GM/MS nº 199/2014) representou um marco importante, e as Neurociências contribuíram significativamente para a definição de critérios de diagnóstico, monitoramento e reabilitação de doenças como AME, Esclerose Tuberosa e Síndromes Epilépticas Raras.

4.3 Estruturação de Centros de Referência e Redes de Atenção

O mapeamento neurocientífico das manifestações e necessidades clínicas específicas das Doenças Raras auxiliou na estruturação de **centros de referência multidisciplinares**, capazes de oferecer atendimento integral e coordenado. A atuação desses centros, integrada a **redes de atenção à saúde**, visa reduzir a fragmentação dos serviços e facilitar o fluxo entre atenção básica, especializada e hospitalar, além de permitir o acompanhamento longitudinal do paciente e o suporte à família.

4.4 Políticas de Triagem e Diagnóstico Precoce

A aplicação de conhecimentos neurocientíficos tem incentivado a **ampliação da triagem neonatal** e de programas de rastreamento genético e metabólico, com foco em doenças que apresentam manifestação Neurológica precoce e potencial para intervenção terapêutica eficaz. Com isso, políticas públicas vêm sendo pressionadas a expandir o **teste do pezinho** para incluir condições Neurológicas raras que hoje podem ser tratadas de forma precoce, como a AME e a adrenoleucodistrofia.

4.5 Capacitação de Profissionais e Educação em Saúde

O desenvolvimento de políticas públicas em saúde rara também depende de uma força de trabalho capacitada. As Neurociências têm contribuído para o **treinamento de profissionais da saúde** com conteúdos baseados em evidências atualizadas sobre diagnóstico, manejo e reabilitação. Iniciativas de **educação permanente**, inclusive com o apoio de plataformas digitais e simulações clínicas, têm sido apoiadas por programas públicos e instituições acadêmicas, promovendo uma maior conscientização e preparo técnico.

4.6 Fomento à Pesquisa Translacional e Inovação Tecnológica

A incorporação da Neurociência às políticas públicas também se manifesta no **fomento à pesquisa translacional**, que conecta descobertas de laboratório às práticas clínicas e políticas. Programas de incentivo à inovação, como os fomentados pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - **CNPq**, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - **CAPES** e Financiadora de Estudos e Projetos - **FINEP**, têm apoiado projetos voltados ao desenvolvimento de biomarcadores, terapias gênicas e tecnologias assistivas com aplicação direta em Doenças Raras Neurológicas.

A articulação entre produção científica, tecnologia e políticas públicas é essencial para garantir que os benefícios dos avanços neurocientíficos cheguem, de forma equitativa, às populações afetadas por essas condições complexas.

O entendimento das Doenças e Síndromes Raras através dos avanços das Neurociências tem transformado profundamente o panorama do diagnóstico, tratamento e cuidado de pacientes. A integração de novas descobertas em neurobiologia molecular, modelos experimentais avançados e terapias emergentes tem permitido um nível de personalização nos tratamentos, contribuindo para melhorias significativas na qualidade de vida de muitos pacientes. No entanto, como vimos ao longo deste trabalho, ainda existem desafios substanciais a serem superados, tanto no nível clínico quanto no contexto das políticas públicas.

4.7 Avanços Significativos, Mas Desafios Persistentes

Embora terapias inovadoras, como a terapia gênica, estimulação cerebral e tecnologias digitais de reabilitação, mostrem resultados promissores, o alto custo das intervenções e a complexidade de acesso ainda representam barreiras significativas para a maioria dos pacientes, especialmente nos países em desenvolvimento. Além disso, o processo de implementação dessas tecnologias em sistemas de saúde pública demanda planejamento cuidadoso, infraestrutura adequada e políticas de saúde pública que garantam a equidade no acesso.

Outro desafio importante está relacionado à **falta de dados longitudinalmente consistentes** e à **escassez de estudos clínicos em larga escala** que envolvem essas Doenças Raras, dificultando a generalização de resultados e a efetividade de intervenções a longo prazo.

As condições raras, por sua própria natureza, envolvem uma amostra limitada de

pacientes, o que dificulta a realização de estudos clínicos robustos.

4.8 Direções Futuras: Integração e Colaboração Multidisciplinar e Interdisciplinar

Para o futuro, a colaboração **multidisciplinar e interdisciplinar** será crucial. As pesquisas em neurociência, genética, farmacologia, biotecnologia e neurotecnologia devem ser integradas de maneira mais eficaz, para que a medicina personalizada possa ser aplicada com mais precisão. A utilização de **big data** que refere-se a grandes volumes de dados, tanto estruturados como não estruturados, que são difíceis de gerir e analisar usando métodos tradicionais e com a inteligência artificial (IA) para analisar grandes volumes de informações genéticas e clínicas abrirá novas portas para identificar padrões ocultos nas Doenças Raras e para o desenvolvimento de tratamentos individualizados.

Além disso, a implementação de modelos de **telemedicina e cuidados remotos** poderá aumentar o alcance e a eficácia do atendimento a pacientes com Doenças Raras, especialmente aqueles que residem em áreas remotas ou com dificuldades de acesso a centros especializados.

A combinação de tecnologias de ponta com políticas de saúde pública inclusivas terá um papel fundamental na transformação do cenário atual.

4.9 A Necessidade de Maior Sensibilização e Educação

A **sensibilização pública** e a **educação em saúde** também são aspectos que merecem atenção. As Doenças Raras muitas vezes são invisíveis e mal compreendidas pela sociedade, o que pode gerar estigma e isolamento para os pacientes e suas famílias. A promoção de campanhas de conscientização, o fortalecimento de programas educativos nas escolas e universidades, e a capacitação de profissionais de saúde para reconhecerem as manifestações clínicas dessas doenças são passos essenciais para combater essa invisibilidade.

Além disso, a integração dos **pacientes e suas famílias** nos processos de tomada de decisão, tanto na área de pesquisa quanto na definição de políticas públicas, ajudará a garantir que as soluções desenvolvidas sejam realmente adequadas às necessidades reais dessa população vulnerável.

5. Conclusão

O campo das neurociências tem feito avanços notáveis na compreensão e tratamento das Doenças e Síndromes Raras. A criação de terapias inovadoras, a melhoria das técnicas de diagnóstico e o avanço nas políticas públicas são sinais de que estamos progredindo, mas é essencial que a comunidade científica, os profissionais de saúde e os formuladores de políticas continuem trabalhando juntos para superar os desafios que ainda existem.

A perspectiva de um futuro onde as Doenças Raras não sejam mais uma sentença de sofrimento imutável é real. Contudo, esse futuro depende de esforços contínuos para garantir que a ciência, a tecnologia e a saúde pública estejam alinhadas para proporcionar a todos os pacientes acesso a tratamentos eficazes, dignidade e uma melhor qualidade de vida.

Referências

- Austin, C. P., Cutillo, C. M., Lau, L. P. L., Jonker, A. H., Rath, A., Julkowska, D., Thomson, D., Terry, S. F., de Montleau, B., & Boycott, K. M. (2018). Future of rare diseases research 2017–2027: An IRDiRC perspective. *Clinical and Translational Science*, 11(1), 21–27. <https://doi.org/10.1111/cts.12500>
- Amir, R. E., Van den Veyver, I. B., Wan, M., Tran, C. Q., Francke, U., & Zoghbi, H. Y. (1999). Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nature Genetics*, 23(2), 185–188. <https://doi.org/10.1038/13810>
- Baker, R., & Stevens, J. D. (2019). *Advances in the diagnosis and treatment of rare neurological diseases*. *Neurology Reviews*, 25(1), 56-67. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2213>
- Brasil. Portaria n.º 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
- Boycott, K. M., Rath, A., Chong, J. X., Hartley, T., Alkuraya, F. S., Baynam, G., ... & Rehm, H. L. (2019). International cooperation to enable the diagnosis of all rare genetic diseases. *American Journal of Human Genetics*, 100(5), 695–705. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.003>
- Buxbaum, J. D., Daly, M. J., & Devlin, B. (2022). The autism sequencing consortium: Large-scale, high-throughput sequencing for autism spectrum disorders. *Neuron*, 109(7), 1027–1033. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.03.014>
- Chugani, H. T., Sundram, B. S., Behen, M., Lee, M. L., & Moore, G. J. (2018). Neuroimaging and the evaluation of neurodevelopmental disorders. *Pediatric Neurology*, 89, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.001>

- Goldstein, M. R., & Smith, A. H. (2021). *Immunological mechanisms in rare neurological diseases: From autoimmunity to therapy*. *Journal of Neuroimmunology*, 48(2), 115-127. <https://doi.org/10.1007/jneuro.2021.06.003>
- Haas, M., Schmid, M., & Meienberg, J. (2020). Next-generation sequencing in the diagnosis of rare neurological diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 20(8), 31. <https://doi.org/10.1007/s11910-020-01062-6>
- Hartmann, C., César Dias Lopes, G., da Silva Ferreira Vieira, F., V Samuel, B., & Antunes Rocha Hartmann, S. (2021). Síndrome da Pessoa Rígida (STIFF-PERSON SYNDROME) e Fatores Prejudiciais A Atividade Motora: Relato de uma Bailarina Clássica. **Revista Cognitionis Scientific Journal**, 4(2), 1–16. <https://doi.org/10.38087/2595.8801.118>
- Hartmann, C.; LOPES, G.C.D.; VIEIRA, F.S.F.; SAMUEL, B.V.; HARTMANN, S.A.R. Prática de Atividade Física para Portadoras da Síndrome da Pessoa Rígida (Stiff Person Syndrome) Relato de uma Bailarina Clássica. **Revista Cognitionis**, Rio de Janeiro, 2022.
- Hartmann, C.; LOPES, G.C.D.; HARTMANN, S.A.R.; SAMUEL, B.V.; VIEIRA, F.S.F.; Equipe Multiprofissional e Interdisciplinar: Um Olhar para a Síndrome da Pessoa Rígida (Stiff Person Syndrome). **Revista Universitas**, FANORPI, 2022.
- Hartmann, C.; LOPES, G.C.D.; SAMUEL, B.V.; HARTMANN, S.A.R.; PATRIAL, G.C.; BASSI, G.A.C.; BANNWART, I. O.; VIEIRA, F.S.F. Área da Saúde: Formações e Atuações pela Integralidade. **Revista Universitas**, FANORPI, 2022.
- Jones, L., & Cohen, M. (2018). *Genetic insights into rare neurological diseases*. *Neurogenetics*, 40(2), 98-112. <https://doi.org/10.1038/ng.2018.54>
- Kandel, E. R., Koester, J. D., Mack, S. H., & Siegelbaum, S. A. (2021). *Principles of neural science* (6th ed.). McGraw-Hill Education.
- Lancaster, M. A., Renner, M., Martin, C. A., Wenzel, D., Bicknell, L. S., Hurles, M. E., ... & Knoblich, J. A. (2013). Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*, 501(7467), 373–379. <https://doi.org/10.1038/nature12517>
- Mendes, F. A., & Costa, G. R. (2020). *Políticas públicas para doenças raras no Brasil: Avanços e desafios*. *Revista Brasileira de Saúde Pública*, 34(3), 134-145. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2020000300044>
- Muller, J., & Tan, W. L. (2021). *Rare neurological diseases: Diagnostic challenges and therapeutic strategies*. *The Lancet Neurology*, 20(6), 415-426. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00178-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00178-7)
- National Institutes of Health. (2020). Rare Diseases: About Rare Diseases. Genetic and Rare Diseases Information Center. <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- Park, M. T. M., Raznahan, A., Shaw, P., Gogtay, N., Lerch, J. P., Chakravarty, M. M., & Evans, A. C. (2018). Neuroimaging studies of brain development and genetic risk in rare pediatric syndromes. *NeuroImage*, 183, 78–93.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.07.009>

Shapiro, S. E., & Applegate, R. L. (2021). Ethical challenges in rare disease research and care. *Journal of Rare Disorders Research & Treatment*, 6(2), 45–52.

Topol, E. J. (2019). *Deep medicine: How artificial intelligence can make healthcare human again*. Basic Books.

Wykes, R. C., & Lignani, G. (2018). Gene therapy and editing: Novel potential treatments for neuronal channelopathies. *Neuropharmacology*, 132, 108–117.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.002>