

Mapa Genoma Brasil



Coleta e Registro de Dados em Medicina Genômica

Livro 1

Projeto Mapa Genoma Brasil

BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

Gerente Executivo PROADI SUS:

Dante Dianezi Gambardella

Coordenadora Projeto Mapa Genoma Brasil

Mariana Beraldo da Costa Saad

Coordenador Projeto Qualificação e Treinamento

José Pereira de Souza

Assessoria Técnica

Erika Maria Monteiro Santos

Autora

Silvana Soares dos Santos

Equipe Qualificação e Treinamento

Amanda Aparecida Franca de Nobrega

Cristiane da Fonseca Amancio

Fernando Alves Alencar de Moura

Lucas Campacci



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.



Apresentação

Olá, prezado(a) colega,

Convido você a estudar o conteúdo do curso, concebido para fornecer informações que possibilitem seu ingresso no projeto “Saúde de precisão: correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares”, do Proadi-SUS.

Nesta apostila, vamos apresentar o Projeto Genomas Brasil e os objetivos do Projeto Mapa Genoma Brasil.

Agradeço a oportunidade de compartilhar esses conceitos com vocês.

Silvana Soares dos Santos

Bons estudos!

Sumário

1 O Projeto genoma humano e suas consequências para a saúde **05**

A Revolução do cuidado **07**

Qual a Diferença entre Genética e Genômica? **08**

2 Programa nacional de genômica e saúde de precisão **09**

3 Projeto Mapa Genoma Brasil **10**

Objetivo geral do projeto **10**

Organização do projeto **11**

Subprojeto I – oncologia **11**

Subprojeto II – cardiogenética **14**

Subprojeto III – cardiologia populacional **15**

Subprojeto IV – qualificação de profissionais em saúde de precisão **15**

4 Competências em genética e genômica **16**

Referências **19**

Dicas

- O sumário é interativo, permitindo que você seja direcionado para o tópico desejado com um clique.
- Além disso, ao clicar no logo do Mapa Genoma Brasil no topo da página, você retornará ao sumário.

1. O Projeto Genoma Humano e suas consequências para a saúde

Antes de abordarmos o Programa Genomas Brasil e o Projeto Mapa Genoma Brasil, precisamos falar sobre o Projeto Genoma Humano (PGH), que teve como principal objetivo determinar o sequenciamento completo do genoma humano (Collins et al. 1998). Ele teve início em 1º de outubro de 1990, coordenado pelo National Institute of Health (NIH) e pelo Departamento de Energia (DOE) dos Estados Unidos. A duração prevista era de 15 anos, mas o desenvolvimento de técnicas de sequenciamento do DNA e do processamento de informações levou à sua conclusão em abril de 2003 (NHGRI, 2022).

No NIH, destacamos a figura de Francis Collins, geneticista que se tornou o segundo diretor do National Human Genome Research Institute (NHGRI), em abril de 1993, e liderou os esforços do governo americano para o sequenciamento do genoma (Shampo & Kyle, 2010). Um ex-colaborador do NIH anunciou, em 1998, que sequenciaria o genoma de maneira mais rápida que o NIH, uma vez que usaria uma técnica distinta.

A Celera Genomics, então presidida por Craig Venter, entrou na disputa pelo sequenciamento do genoma em menor tempo. Essa ação exigiu a revisão do

cronograma pelo NIH, acelerando o processo de sequenciamento (Fioravanti & Piveta, 2001). Em 2001, os dois institutos anunciaram o rascunho do genoma. O NIH publicou o artigo na revista *Nature* (IHGSC, 2001), enquanto a Celera Genomics o publicou na *Science* (Venter et al., 2001).

O PGH revelou que temos cerca de 20,5 mil genes. Com isso, forneceu ao mundo uma fonte detalhada da organização dos genes humanos (NHGRI, 2022). Esse número de genes, segundo Venter, indica que nossa biologia é mais complexa do que pensávamos e que a ideia de “um gene, uma proteína, uma função biológica, uma doença” não reflete a realidade (Fioravanti & Piveta, 2001).

A primeira versão do genoma humano produziu uma vasta quantidade de informações, mas muita coisa ainda precisa ser esclarecida. O genoma humano — todo conteúdo genético contido em uma célula — contém 3,2 bilhões de nucleotídeos.

Em 2004, o International Human Genome Sequencing Consortium ([IHGSC] 2004) publicou a versão final da sequência do genoma humano. Segundo Collins, a disponibilidade da sequência do genoma é uma oportunidade única de compreender as variações entre os indivíduos, algumas das quais aumentam o risco de desenvolver certas doenças (Collins et al., 1998). A compreensão da relação entre a variação genética e o risco de doenças tem impacto direto na prevenção e no tratamento (Collins et al., 1998).

O infográfico a seguir apresenta as principais características do PGH.

PROJETO GENOMA HUMANO

◀ **Investimento**
3 bilhões de
dólares, sendo
1 dólar por
nucleotídeo
avaliado

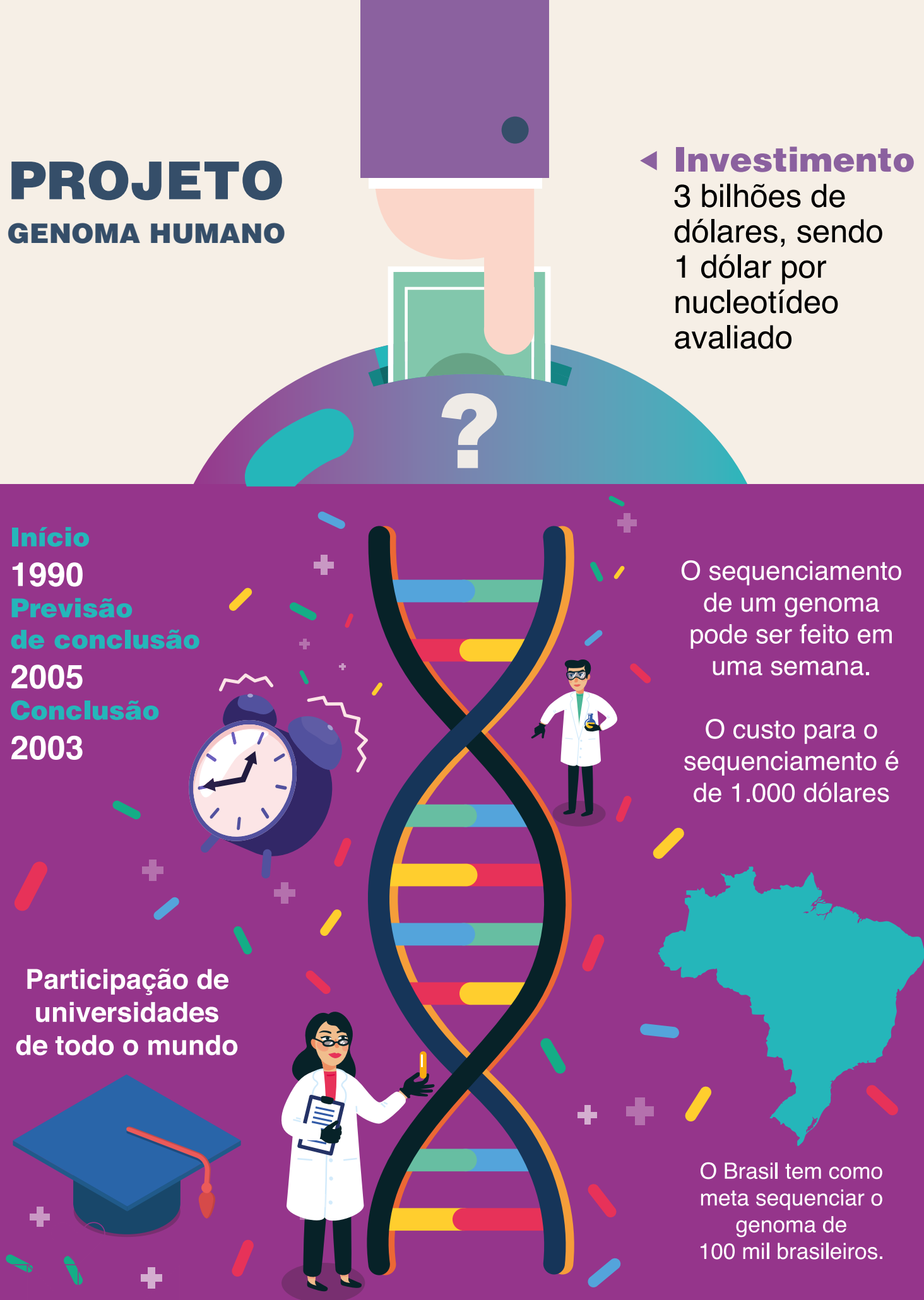
Início
1990
**Previsão
de conclusão**
2005
Conclusão
2003

Participação de
universidades
de todo o mundo

O sequenciamento
de um genoma
pode ser feito em
uma semana.

O custo para o
sequenciamento é
de 1.000 dólares

O Brasil tem como
meta sequenciar o
genoma de
100 mil brasileiros.



Você sabia?

Mais de 40% das proteínas humanas conhecidas apresentam semelhança com as de moscas e vermes.

As sequências de DNA que codificam essa proteína são denominadas "sequência conservada" e estão presentes nas diferentes espécies de seres vivos graças ao processo de seleção natural, proposto por Charles Darwin.



A Revolução do Cuidado

A genética e a genômica têm revolucionado o cuidado com a saúde de indivíduos, famílias e comunidade. Guttmacher e Collins (2002) afirmam que, de forma similar a outras áreas da medicina, a genômica será praticada em todos os ambientes, mesmo naqueles com recursos escassos. Dessa forma, os profissionais de saúde devem estar preparados, uma vez que a informação genômica apresenta características peculiares e que as oportunidades para a discussão sobre seu impacto na vida de indivíduos, família e comunidades não podem ser ignoradas.

Ainda que genética e genômica tenham ganhado importância, verificamos que os profissionais da saúde têm dificuldade

em integrar esses conceitos em sua prática clínica. Essa dificuldade pode ser atribuída a diversos fatores: pela falta de conhecimento em genética e genômica; pelo fato de os profissionais da área considerarem a genômica uma subespecialidade sem relevância para a profissão; por falta de tempo para o preparo de especialistas; pela ausência da genômica nos programas de graduação e pós-graduação na área da saúde; pelo número insuficiente de profissionais preparados para lecionar sobre o tema; pelo conhecimento insuficiente dos professores dos cursos de graduação e pós-graduação; pelo número limitado de educadores que veem a genômica como relevante; pela inabilidade em adicionar aos programas de formação conteúdos de genômica (Prows et al., 2005; Glass et al., 2005; Jenkins & Calzone, 2007).

Qual é a Diferença entre Genética e Genômica?

A maioria das pessoas usa os termos “genética” e “genômica” como sinônimos, mas há diferença entre eles. A genética é o campo da ciência que investiga como as características físicas são passadas de uma geração para outra. Alguns exemplos dos objetos de estudo da genética é descobrir como ocorrem a fibrose cística, a doença de Huntington, a fenilcetonúria, e como esses genes alterados são transmitidos (NIH, 2020; OMS, 2020).

Genômica, por outro lado, é um termo mais

recente, que descreve o estudo de todos os genes de uma pessoa (o genoma), incluindo interações destes com o ambiente. Ela estuda doenças como cardiopatia, asma, diabetes e câncer, doenças causadas por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. A genômica permitiu novos métodos de diagnósticos e opções de tratamento (NIH, 2020; OMS, 2020).

Assim, a principal diferença entre genética e genômica é que a genética investiga a função, composição e herança de um único gene, já a genômica estuda todos os genes e seus relacionamentos para identificar a influência combinada entre os fatores genéticos, hábitos de vida e fatores ambientais (NIH, 2020; WHO, 2020).

Você sabia?

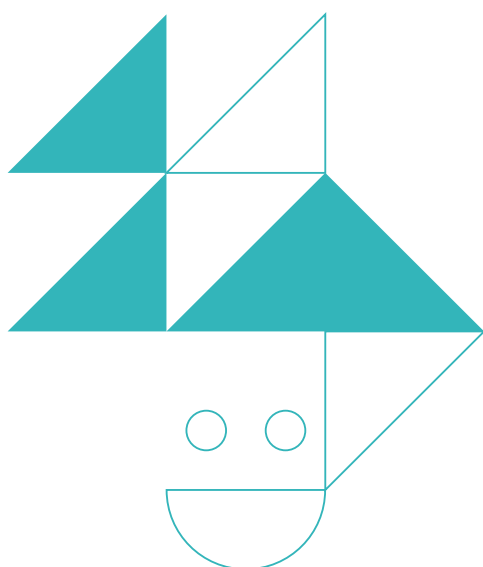
A genética é uma ciência nova, cujas leis foram propostas na virada dos séculos XIX para XX. Gregor Mendel, um monge e jardineiro, descobriu como os genes são transmitidos e os traços aparecem. Ele conseguiu isso observando ervilhas. Naquela época não se tinha conhecimento sobre DNA nem havia exames laboratoriais. As Leis de Mendel foram propostas por observação e pensamento crítico.



2. Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão

Em 14 de outubro de 2020, foi lançado Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão, chamado de Genomas Brasil.

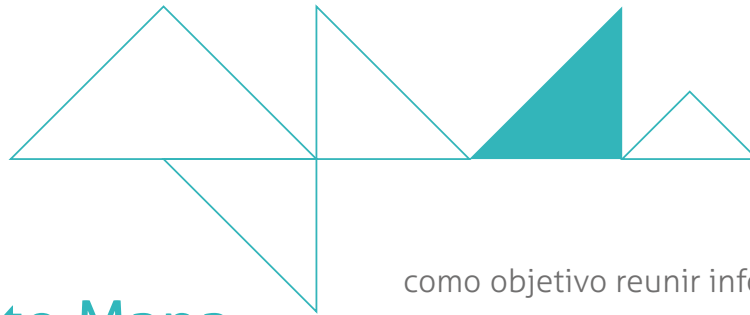
A principal meta do projeto é a criação de um banco de dados com 100 mil genomas de brasileiros. A disponibilização dessas informações permitirá aos pesquisadores compreender a relação entre alterações genéticas e doenças, o que pode contribuir para um processo diagnóstico mais preciso e a indicação de tratamento personalizado (Ministério da Saúde, 2022).



O Genomas Brasil foi publicado, em 2020, na Portaria nº 1.949 (Ministério da Saúde, 2020), e tem como objetivos:

- Estabelecer o genoma de referência da população brasileira.
- Instituir um banco nacional de dados genômicos e clínicos.
- Promover o aumento da capacidade científica instalada e do capital intelectual nacional em medicina genômica e saúde de precisão.
- Promover o fortalecimento e a competitividade da indústria nacional de insumos e de produtos de medicina genômica e saúde de precisão.
- Capacitar a força de trabalho do Sistema Único de Saúde (SUS) em medicina genômica e saúde de precisão.

Entre as fontes de financiamento para a condução desse programa está o Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS), no qual este projeto está inserido.



3. Projeto Mapa Genoma Brasil

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) causam morbidade e mortalidade significativas, atingindo principalmente os brasileiros com maior vulnerabilidade social e econômica. Na última década, observou-se uma redução de 20% nos óbitos, o que pode ser atribuído à ampliação da atenção primária à saúde (APS), melhor atendimento e redução do tabagismo (Brasil, 2011).

As DCNTs, entre elas doenças cardiovasculares e câncer, apresentam fatores de risco modificáveis e não modificáveis. Entre os fatores modificáveis estão o tabagismo, o consumo exagerado de bebidas alcoólicas, o sedentarismo e a obesidade. Quanto aos não modificáveis, estão idade — com aumento considerável após os 50 anos —, histórico familiar e predisposição genética.

Assim, foi construído o projeto “Saúde de precisão: correlação entre perfil genômico, epidemiológico, clínico e familiar em câncer e doenças cardiovasculares”, o qual é denominado Mapa Genoma Brasil e tem

como objetivo reunir informações clínicas e genéticas para realizar a construção de um banco de dados voltado à oncologia e à cardiologia. Essa ação possibilitará o desenvolvimento de melhores estruturas de atenção personalizada, uma vez que poderá sustentar pesquisas em longo prazo, em parceria com o desenvolvimento tecnológico, que auxiliará na descoberta de novas formas de tratamentos e seguimentos clínicos.

Assim, as mudanças permitem incorporar a prática da saúde de precisão no SUS. Com conhecimento e avanços de genética e genômica, todos os níveis de atenção deverão ser articulados a esse modelo, a fim de garantir o acesso dos usuários do SUS de todo o território nacional.

Objetivo Geral do Projeto

Nosso objetivo é contribuir para a implementação de estratégias de gestão populacional em câncer e doenças cardiovasculares por meio de um banco de dados com informações genotípicas e fenotípicas dos pacientes atendidos no SUS, além de qualificar profissionais em medicina genômica e de saúde de precisão.

Organização do Projeto

O projeto foi estruturado em quatro subprojetos: oncologia; cardiogenética; cardiologia populacional; qualificação e treinamento, cada um deles composto por objetivos específicos, metodologia, cronograma, organograma e custos associados.

Subprojeto I: oncologia

Este subprojeto propõe o mapeamento e o registro do perfil clínico, epidemiológico, familiar e genômico de pacientes portadores de câncer de mama, próstata e colorretal atendidos pelo SUS.



Figura 2 - Organização do Subprojeto I: Oncologia.

Os participantes serão divididos em dois grupos: o primeiro, formado por 1700 pacientes recrutados em centros participantes fora do estado de São Paulo; o segundo, formado por pacientes recrutados em centros participantes recrutados no estado de São Paulo.

A figura 3 apresenta o fluxograma do primeiro grupo, enquanto a figura 4 mostra o fluxograma do segundo grupo. Os perfis clínicos e epidemiológicos serão traçados pelo preenchimento de formulários

padronizados, ao passo que o perfil familiar será obtido por coleta de dados familiares e construção de heredogramas. Os dados genômicos, por sua vez, serão logrados pelo sequenciamento completo do genoma (SCG). Para os pacientes do primeiro grupo, será coletada uma amostra para o SCG germinativo. Para os do segundo, será coletada uma amostra para o SCG germinativo e somático. Será realizado um estudo econômico para analisar o custo-efetividade e o custo-utilidade.

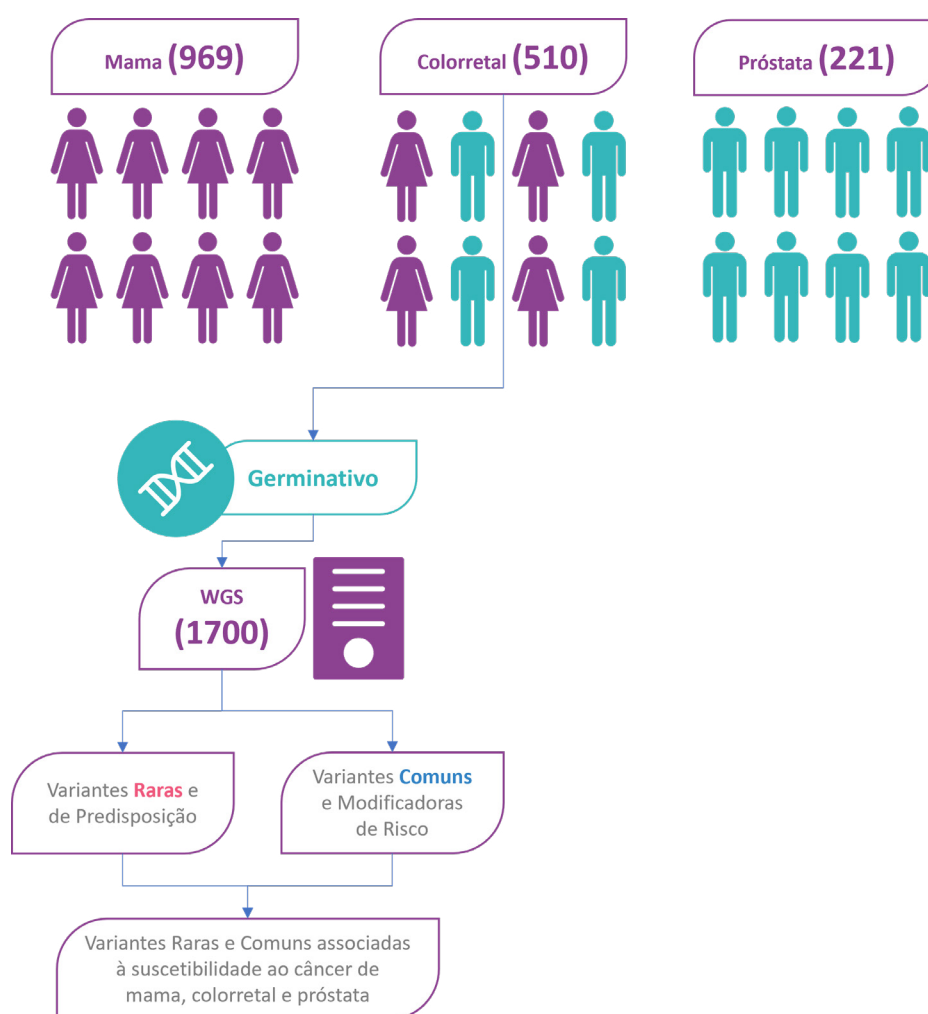


Figura 3 - Fluxo do primeiro grupo do Subprojeto I: Oncologia.

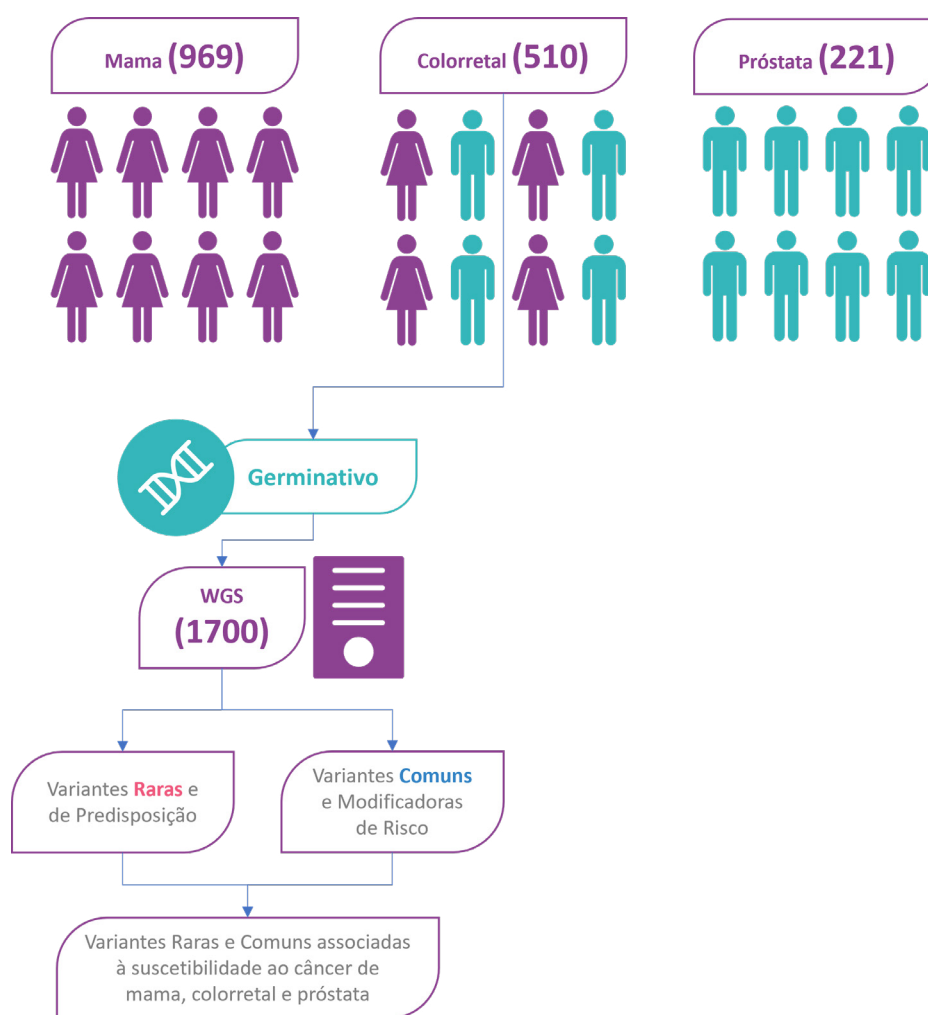
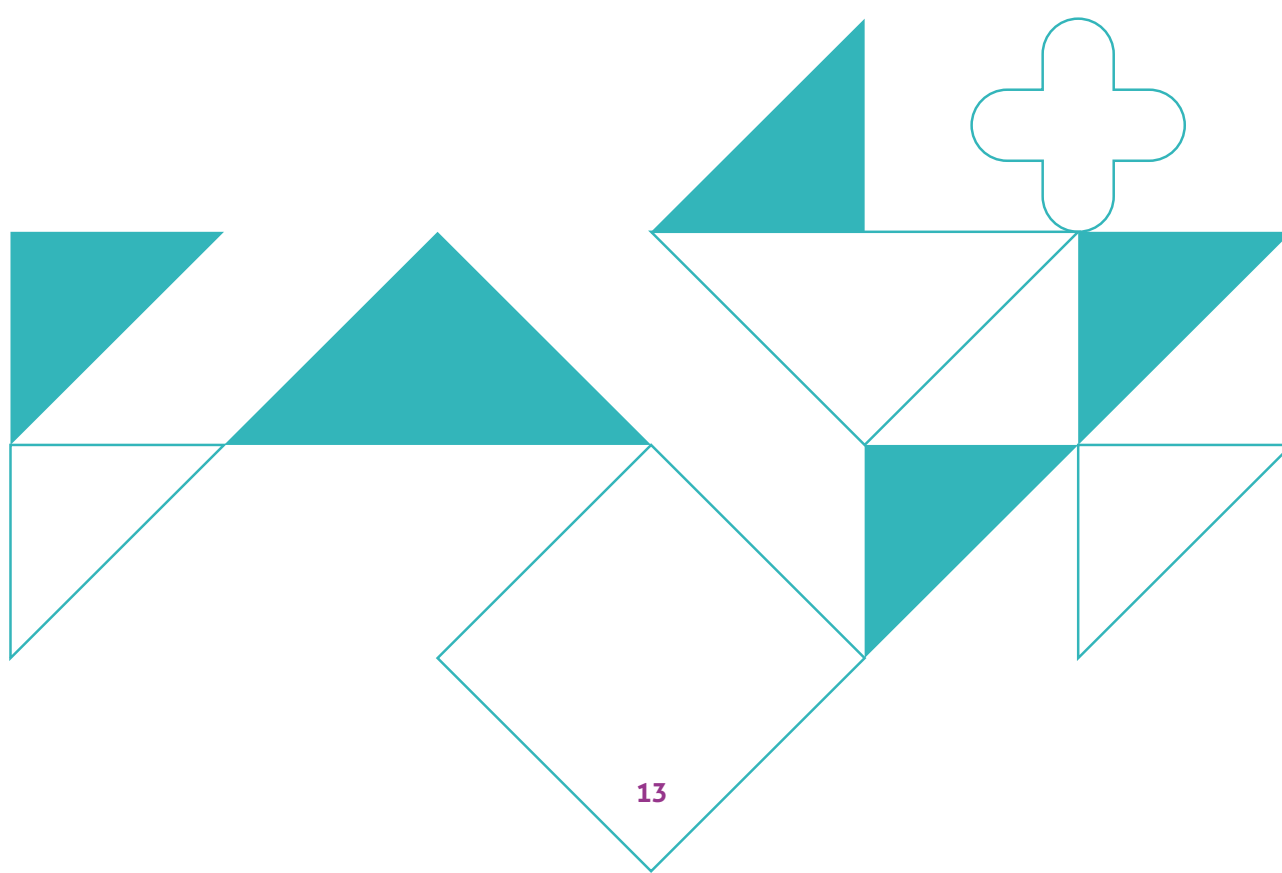


Figura 4 - Fluxo do segundo grupo do Subprojeto I: Oncologia.



Subprojeto II: cardiogenética

Este subprojeto propõe implementar estratégias com base genômica para aumentar a eficiência diagnóstica e a estratificação do risco individual e familiar, bem como o manejo de doenças cardiovasculares, como cardiomiopatias, arritmias, dislipidemias, vasculopatias, valvopatias e enfermidades cardíacas congênitas. Também visa analisar o custo-efetividade com a aplicação da medicina de precisão em cardiologia no SUS.

Para a inclusão dos participantes, será feita uma entrevista individual para a coleta de dados epidemiológicos, de hábitos de vida e antropométricos, os quais serão obtidos em consulta ao prontuário do participante na instituição de acompanhamento.

As patologias elegíveis para esse estudo são doenças de alto risco que afetam

o sistema cardiovascular e apresentam desafios diagnósticos, em especial no SUS. Será utilizado como base o SCG para investigar as suspeitas que se apresentem em serviços especializados de cardiologia para esclarecimento do diagnóstico e, nos casos positivos, para teste em cascata, de modo a identificar portadores em familiares, não obstante o fenótipo.

A estratégia será complementada por testes multiplex *ligation-dependent probe amplification* (MLPA) nas dislipidemias.

Estimam-se em 3 mil sequenciamentos completos dos exomas (SCEs) e em mil SCGs no triênio, abrangendo até 8 mil familiares e considerando uma positividade de 50%.

A figura 5 apresenta o quantitativo de análises moleculares a serem realizadas na área da cardiologia. De modo similar, será analisado o custo-efetividade da implementação de diagnóstico molecular para doenças cardiovasculares em pacientes do SUS.

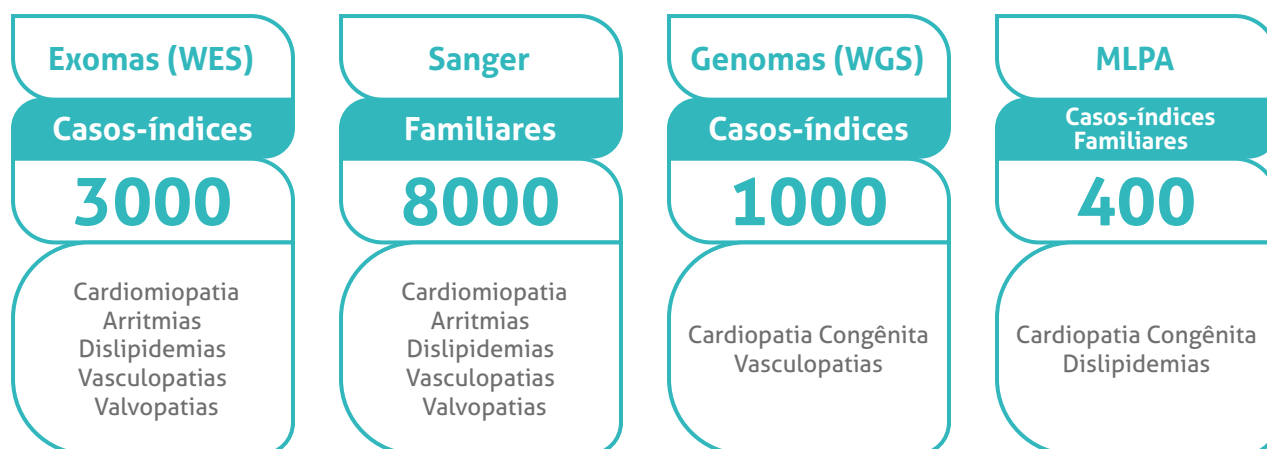
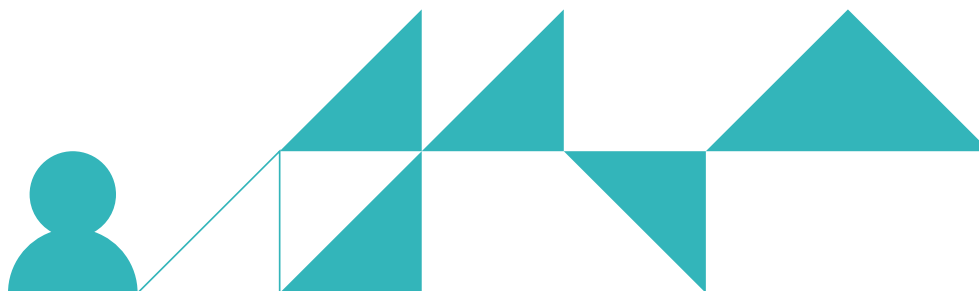


Figura 5 - Quantitativo de análises moleculares a serem realizadas na área da cardiologia.



Subprojeto III - Cardiologia populacional

Este subprojeto propõe desenvolver um algoritmo de escore de risco poligênico para doenças cardiovasculares com dados genéticos, epidemiológicos, clínicos e laboratoriais da população brasileira.

Para tanto, vale-se do estudo longitudinal de saúde do adulto (Elsa).

Subprojeto IV – Qualificação de profissionais em saúde de precisão

Este subprojeto tem como proposta desenvolver e implementar cursos de qualificação e treinamento em saúde de precisão, elaborando um repositório de informações para a educação em saúde e educação permanente.



Curso para as Equipes dos Centros Participantes



Curso para Profissionais de Saúde



Repositório de Objetos de Aprendizagem

Figura 6 - Projeto de qualificação dos profissionais em saúde de precisão.



4. Competências em genética e genômica

Ao considerar o atual cenário da saúde e da genômica, são necessárias iniciativas que contribuam para o desenvolvimento de competências dos profissionais de saúde não especialistas em genética e genômica. Como “competência”, pode-se entender “ser capaz de agir de forma eficiente diante dos problemas com os quais o indivíduo se depara na vida” (Zabala & Arnau, 2020).

Assim, ao falarmos em competência na área da saúde, estamos falando que o profissional deve agir de forma eficiente frente aos problemas de saúde dos indivíduos e das famílias sob sua responsabilidade. Essas ações são compostas por três componentes: conhecimento, habilidade e atitudes.

Na literatura, podemos observar publicações sobre as competências dos profissionais de saúde ou de grupos específicos (médicos e enfermeiros) em genética e genômica.

Competências Específicas de Médicos e Enfermeiros dos Centros Participantes

Para este projeto, identificamos competências que deverão ser desenvolvidas ao longo do curso e que foram baseadas em publicações de organismos internacionais, em consenso de um grupo de trabalho constituído pelo Ministério da Saúde e pelos profissionais do Proadi BP. A tabela 1 apresenta as competências específicas que devem ser desenvolvidas pelos médicos participantes da ação educativa proposta.

Competências em genética para os médicos dos centros participantes



Coletar dados: Trata-se de um processo sistemático e contínuo, que deve incluir, mas não se limitar, a: história familiar de no mínimo três gerações; fatores de risco hereditários e não hereditários; achados físicos e dimorfismos associados a uma doença ou a condições hereditárias; informação sobre testes genéticos ou genômicos e respostas aos medicamentos.



Elaborar heredograma: Devem-se utilizar os símbolos padronizados na construção, os quais precisam ser usados para avaliar os riscos genético e diagnóstico.



Realizar o diagnóstico: Estimar de forma apropriada o risco genético, considerando achados da avaliação física, laboratorial e patológica, bem como da história pessoal e familiar de saúde.



Verificar a compreensão dos pacientes: Certificar-se de que os pacientes compreendam o resultado do teste genético, esclarecendo possíveis dúvidas e alertando sobre o impacto do resultado no planejamento terapêutico.



Aplicar as decisões: Confirmar a informação, o aconselhamento e o teste genéticos, bem como os princípios de autonomia, beneficência e não maleficência, tendo em vista as políticas de proteção dos dados, confidencialidade e privacidade.



Realizar a interpretação: Compreender procedimentos de triagem, exames laboratoriais, patológicos e moleculares relevantes para o estado atual do paciente.



Estabelecer um plano terapêutico: Determinar um seguimento para o indivíduo e a família, considerando a avaliação de risco e o resultado do teste genético.

Tabela 1 - Competências em genética para os médicos dos centros participantes.

A tabela 2 apresenta as competências específicas a serem desenvolvidas pelos enfermeiros dos centros participantes.

Competências específicas dos enfermeiros dos centros participantes



Coletar dados: Trata-se de um processo sistemático e contínuo, que deve incluir, mas não se limitar, a: história familiar de no mínimo três gerações; fatores de risco hereditários e não hereditários; achados físicos e dimorfismos associados a uma doença ou a condições hereditárias; informação sobre testes genéticos ou genômicos e respostas aos medicamentos.



Elaborar heredograma: Usar símbolos padronizados na construção para o processo de avaliação de risco, diagnóstico e seguimento do plano terapêutico estabelecido pelo médico.



Implementar a sistematização da assistência de enfermagem: Considerar o diagnóstico, a estimativa de risco genético e o plano terapêutico estabelecido pelo médico.



Educar indivíduos e famílias sobre riscos, benefícios e limitações do teste genético: Visa-se identificar barreiras — psicossocial, letramento, financiamento e crenças culturais, acesso ao sistema de saúde — que afetem a comunicação efetiva.



Verificar a compreensão dos pacientes: Certificar-se de que os pacientes compreendam o resultado do teste genético, esclarecendo possíveis dúvidas e alertando sobre o impacto do resultado no planejamento terapêutico estabelecido pelo médico.



Aplicar as decisões: Confirmar a informação, o aconselhamento e o teste genéticos, bem como os princípios de autonomia, beneficência e não maleficência, tendo em vista as políticas de proteção dos dados, confidencialidade e privacidade.



Compreender achados de avaliação física, laboratorial, patológica: Esses fatores, assim como história pessoal de saúde e familiar, podem indicar um risco aumentado de desenvolvimento de doenças em razão de alterações genéticas herdadas.

Tabela 2 - Competências específicas dos enfermeiros dos centros participantes.

Uma das principais competências, comum a todos os profissionais de saúde, é saber avaliar lacunas entre genética e genômica.

Referências

Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravarti A, Gesteland R, Walters L. New goals for the U.S. Human Genome Project: 1998-2003. Science 1998;282:682-9.

Fioravanti C, Piveta M. Craig Venter: forças equivalentes. Disponível em: <https://evistapesquisa.fapesp.br/forcasequivalentes>. Acessado em 01 de maio de 2022.

Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. N Engl J Med 2002;347:1512-20.

International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. Nature 2004;431:931-945.

International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. Nature 2001;409: 860-921.

National Human Genome Institute. What is the Human Genome Project. Disponível em: <https://www.genome.gov/human-genomeproject/>. Acessado em 01 de maio de 2022.

NIH. National Institute of Health. Genetics and Genomics Fact Sheet. Disponível em: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Geneticsvs-Genomics>. Acessado em 22/09/2020.

Ministério da Saúde. Altera a Portaria de Consolidação nº 5/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para instituir o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão - Genomas Brasil e o Conselho Deliberativo do Programa Genomas Brasil. Portaria nº1.949/2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-1.949-de-4-de-agostode-2020-270472865>. Acessado em 01 de maio de 2022.

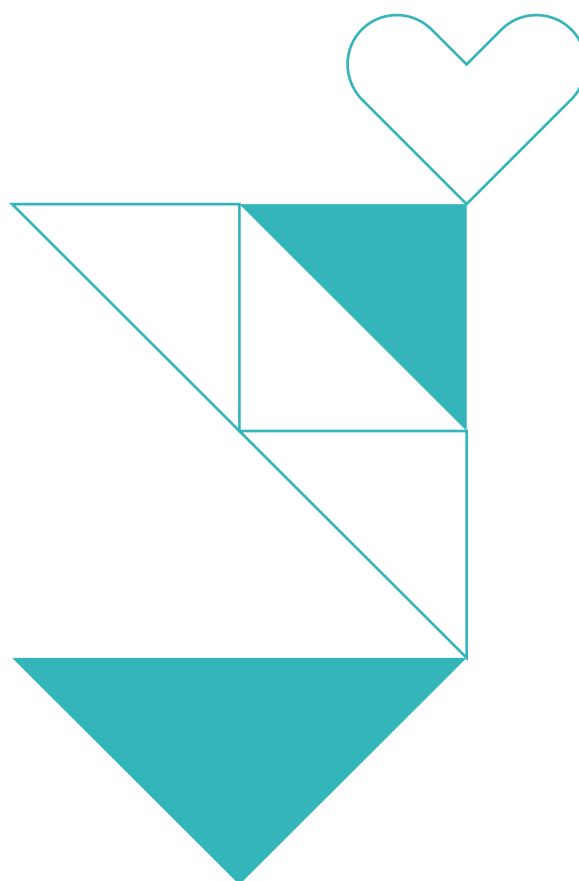
Ministério da Saúde. Programa Genomas vai ajudar na prevenção e tratamento de doenças na população brasileira. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilanciasanitaria/2020/10/programa-genomas-vai-ajudar-naprevencao-e-tratamento-de-doencas-na-populacaobrasileira>. Acessado em 01 de maio de 2022.

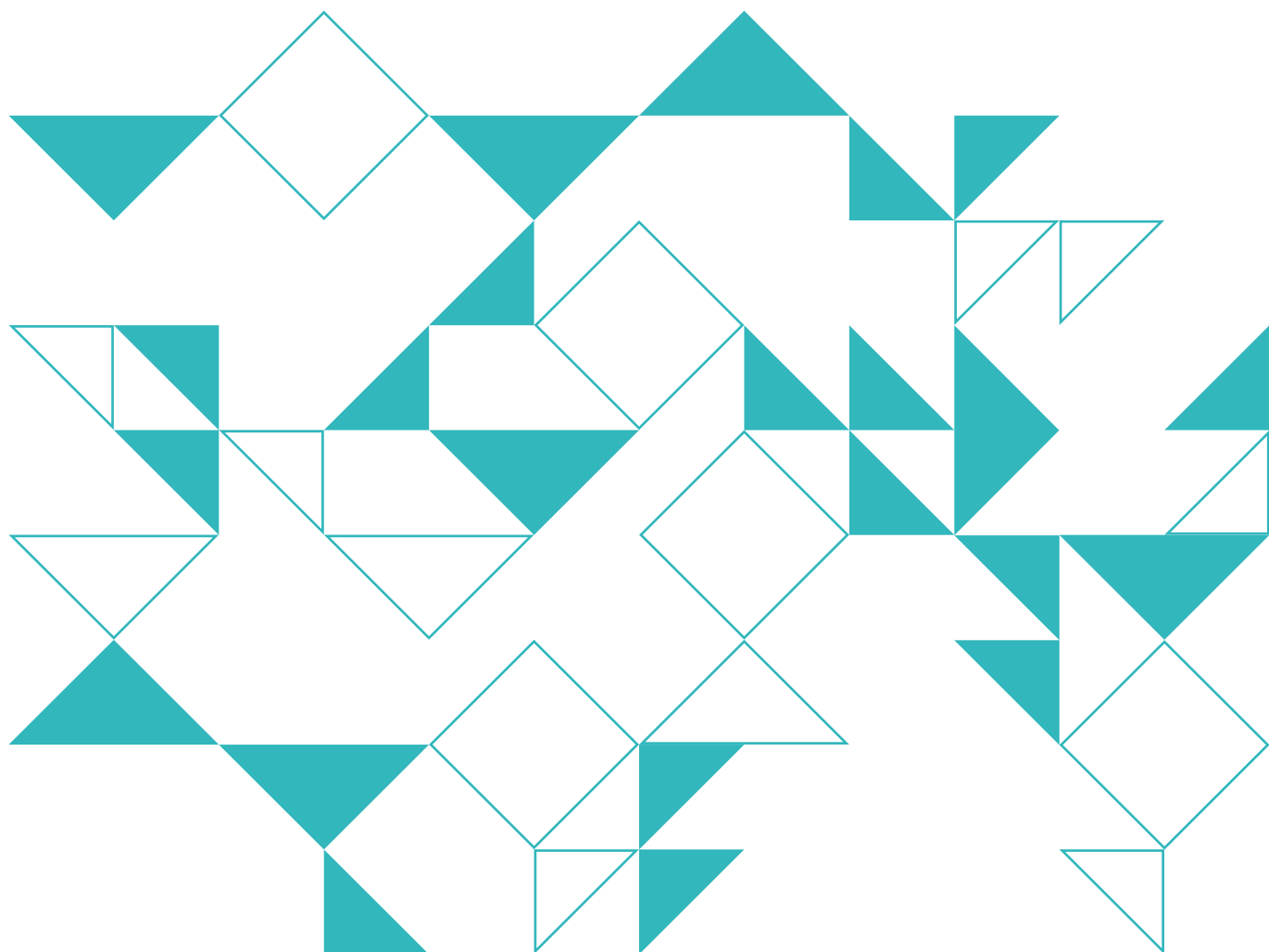
Prows C, Glass M, et al. Genomics in nursing education. J Nurs Scholarsh, v.37, n.3, p.196-202. 2005. Shampo MA, Kyle RA. Stamp vignette on medical science. Francis S. Collins--Human Genome Project. Mayo Clin Proc. 2010;85:e66-7.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. Science. 2001;291:1304-51.

WHO definition of genetics and genomics. Disponível em: <https://www.who.int/genomics/geneticsVSgenomics/en>. Acessado em 22/09/2020.

Zabala A, Arnau L. Métodos para ensinar competências. Porto Alegre: Penso, 2020.





Rua Maestro Cardim, 769
01323-900 Bela Vista São Paulo
Tel. 11 3505 1000

/bporgbr
bp.org.br