



# Mapa Genoma Brasil



## O papel da Genética e Genômica na Saúde: Foco em Oncologia e Cardiologia

Livro 1



A Beneficência  
Portuguesa  
de São Paulo



**PROADI-SUS**  
Programa de Apoio ao Desenvolvimento  
Institucional do Sistema Único de Saúde



MINISTÉRIO DA  
**SAÚDE**



# Projeto Mapa Genoma Brasil

**BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo**

**Gerente Executivo PROADI SUS:**

Juliana Opípari

**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

**Autores**

Erika Maria Monteiro Santos

Pablo De Nicola

Silvana Soares dos Santos

**Equipe Qualificação e Treinamento**

Amanda Aparecida Franca De Nobrega

Cristiane da Fonseca Amancio

Daniel Dias Macario

Denise De Andrade Saavedra

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.



**Triênio 2024-2026**

# Apresentação

Olá, prezado(a) colega,

O objetivo deste livro é passar informações sobre a importância da genética e da genômica nos processos de trabalho da atenção básica. Com o conhecimento fundamentado, podemos avançar nas ações que articulam a genética e a genômica na promoção da saúde, nos protocolos de prevenção e tratamento.

O curso faz parte de um projeto maior, o “Mapa Genoma Brasil – Medicina de Precisão em Oncologia e Cardiologia no SUS”, que compreende, numa de suas etapas, desenvolver um processo de qualificação técnica de equipes que atuam na atenção básica e especializada do SUS para o conhecimento, a identificação e o encaminhamento de indivíduos sob risco de câncer e doenças cardiovasculares em razão da predisposição hereditária.

Agradecemos a oportunidade de compartilhar esses conceitos com vocês.

Bons estudos!

Equipe Mapa Genoma Brasil

# Índice

## 1. O projeto Genoma Humano e suas consequências para a saúde 06

Consequências do Projeto Genoma Humano para a sociedade 08

Papel da atenção básica na avaliação de risco de doenças com predisposição genética 09

A revolução do cuidado 11

Qual é a diferença entre genética e genômica? 12

## 2. Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão 13

## 3. Projeto Mapa Genoma Brasil 14

Objetivo geral do projeto 15

Organização do projeto 15

Subprojeto I – oncologia 15

Subprojeto II – cardiogenética 17

Subprojeto III – cardiologia populacional 18

Subprojeto IV – qualificação de profissionais em saúde de precisão 18

## 4. Conceitos básicos em genética e genômica 19

Célula, unidade fundamental da vida 20

O genoma 20

Os genes 22

O DNA 23

Do DNA ao RNA 27

Do RNA às proteínas 29

Proteínas 30

Controle da expressão gênica 31

## 5. Variação genética 32

### 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.



## 6. Por que registrar a história familiar? 34

## 7. Quais características da história pessoal sugerem hereditariedade? 35

Quais características na história pessoal e familiar de saúde sugerem câncer hereditário? 36

Quais características na história pessoal e familiar de saúde sugerem doença cardiovascular hereditária? 37

## 8. Como registrar a história familiar? 38

Quais dados devemos coletar da história familiar quando há suspeita de doença cardiovascular hereditária? 39

Quais dados devemos coletar da história familiar quando há suspeita de câncer hereditário? 40

O que pode acontecer quando se pergunta sobre a história familiar de saúde a um indivíduo? 41

## 9. Como elaborar a árvore genealógica ou heredograma? 42

Como construir um heredograma? 43

## Referências 46

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

Antes de abordarmos o Projeto Genomas Brasil e o Projeto Mapa Genomas Brasil, precisamos falar sobre o Projeto Genoma Humano (PGH), que teve como principal objetivo o determinar o sequenciamento completo do genoma humano (Collins *et al.*, 1998). O projeto teve seu início em 1º de outubro de 1990, coordenado pelo National Institute of Health (NIH) pelo Departamento de Energia dos Estados Unidos (DOE).

A duração prevista do projeto foi 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).

Em 2001, o NIH e a Celera Genomics, empresa privada que também fez o sequenciamento do genoma, anunciaram seu rascunho. O NIH publicou o artigo na revista **Nature** (IHGSC, 2001) ao passo que a Celera o publicou na **Revista Science** (Venter *et al.*, 2001).

O HGP revelou que temos cerca de 20.500 genes. Com isso, forneceu ao mundo uma fonte detalhada da organização dos genes humanos (NHGRI, 2022). Esse número de genes, segundo Venter, significa que nossa biologia é mais complexa do que gostaríamos, de modo que o dogma “um gene, uma proteína, uma função biológica, uma doença”, não reflete a realidade (Fioravanti e Piveta, 2001).

A primeira versão do genoma humano produziu uma quantidade imensa de informação, mas muito conhecimento ainda precisa ser esclarecido. O genoma humano, todo conteúdo genético de uma célula, contém 3,2 bilhões de nucleotídeos.

Em 2004, o International Human Genome Sequencing Consortium, publicou a versão final da sequência do genoma humano, cuja disponibilidade, segundo Collins, é uma oportunidade única para compreender as variações entre os indivíduos, entre elas as que aumentam o risco do desenvolvimento de doenças. 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 (Figura 1).

Figura 1 - O Projeto Genoma Humano

# PROJETO GENOMA HUMANO

## Investimento

3 bilhões de dólares, sendo 1 dólar por nucleotídeo avaliado

## Início

1990

## Previsão de conclusão

2005

## Conclusão

2003

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

O custo para o sequenciamento é de 1.000 dólares

Participação de universidades de todo o mundo

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

Fonte: Elaboração Própria.

## Consequências do Projeto Genoma Humano para a sociedade

Uma das consequências do Projeto Genoma Humano foi o desenvolvimento de sequenciamento do DNA em larga escala, o que permitiu uma melhor compreensão dos fenômenos moleculares, com a possibilidade de uso para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das condições genéticas. O NHGRI apresenta 15 maneiras pelas quais a genômica influencia nossas vidas (Figura 2).

**Figura 2 – Quinze maneiras pelas quais o genoma influencia em nossas vidas**



Fonte: NHGRI, 2022.

## Papel da atenção básica na avaliação de risco de doenças com predisposição genética

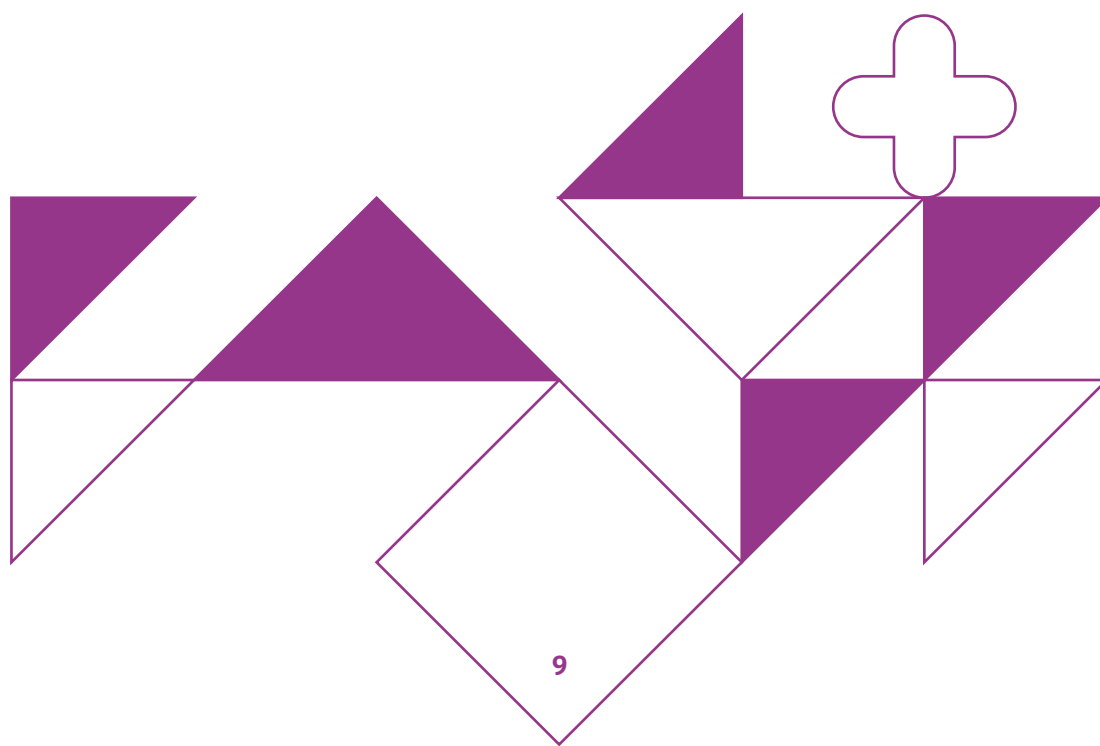
A maioria das doenças é causada por uma interação complexa entre os genes e o ambiente. Além da interação com o ambiente, a manifestação da doença também sofre influência de experiências, valores e crenças do indivíduo. Com isso, a abordagem da genética e da genômica no cuidado à saúde ganha uma perspectiva mais ampla.

Além de doenças raras hereditárias, mazelas comuns, tais como diabetes, enfermidades cardíacas, câncer, asma e Alzheimer, têm um componente genético, que, associado a exposições ambientais, podem reduzir ou aumentar a prevalência da doença em uma determinada população.

Um dos maiores benefícios do reconhecimento do componente genético

em doenças é a possibilidade de prevenção. A fenilcetonúria é causada por variantes patogênicas no gene PAH e leva ao acúmulo do aminoácido fenilalanina no sangue, com a formação de corpos cetônicos que são excretados na urina. Também se observa a baixa concentração da tirosina. Pacientes sem tratamento desenvolvem deficiência intelectual grave, epilepsia, alterações psiquiátricas, mudança da pigmentação da pele, dos olhos e do cabelo, bem como eczema e odor característico.

A dieta terapêutica impede a progressão dos sintomas. Assim, o diagnóstico precoce é fundamental para a redução da morbidade (Van Spronsen *et al.*, 2021). O rastreamento da fenilcetonúria está incluído no Programa Nacional de Triagem Neonatal, do Ministério da Saúde (2023).

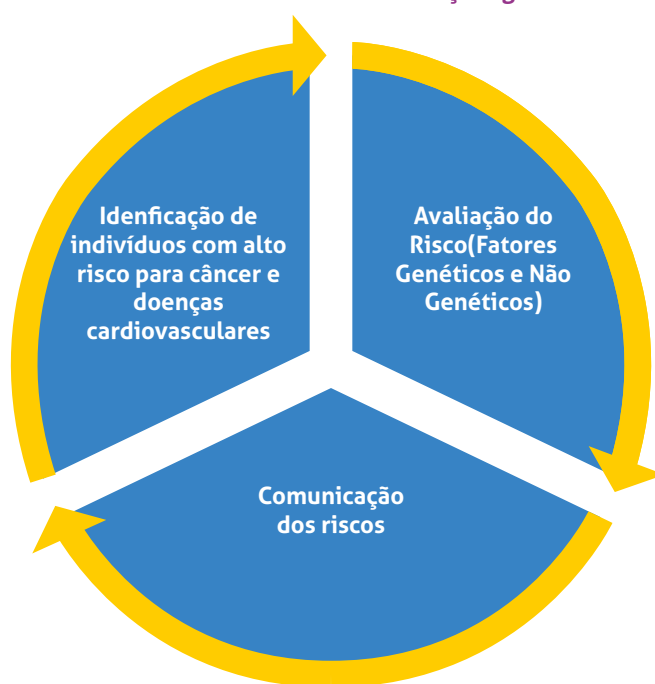


A identificação de uma variante patogênica no gene MLH1, um dos relacionados à Síndrome de Lynch, predispõe o indivíduo a um risco de até 61% de desenvolver câncer de cólon – a média geral é de 4,2% –, o que leva à recomendação de colonoscopias anuais a partir dos 20-25 anos, permitindo a retirada de adenomas (lesões pré-neoplásicas) e o diagnóstico precoce da doença (Gupta *et al.*, 2022).

O diagnóstico de doenças genéticas tem implicações não apenas para o indivíduo, mas também para a família. Além disso, alterações genéticas têm consequências que não se restringem ao contexto de saúde. O indivíduo e a família devem compreender essas implicações, a fim de que possam tomar medidas adequadas ao seu estado de saúde.

Nesse contexto, podemos considerar que a atenção aos indivíduos com alto risco de desenvolver câncer e doenças cardiovasculares tem três etapas principais (Figura 3):

**Figura 3 - Ações da equipe de saúde com indivíduos que apresentam alto risco de desenvolver câncer e doenças cardiovasculares em razão de alterações genéticas**

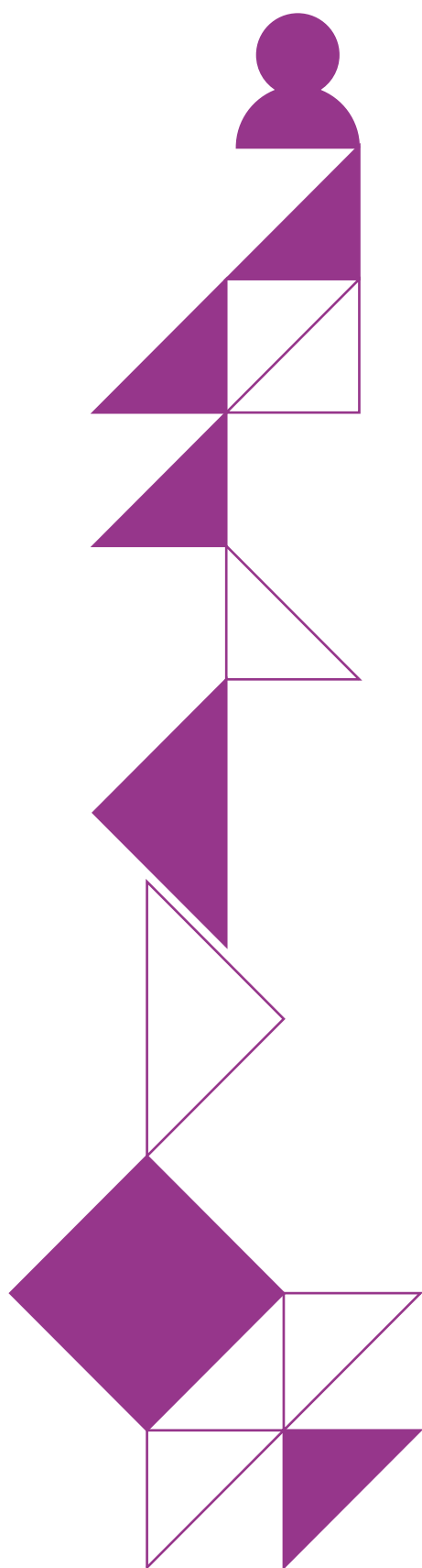


Fonte: Elaboração própria.

A avaliação de risco genética é iniciada pela atenção básica e concluída pela atenção especializada, que deve oferecer a possibilidade de aconselhamento, assunto sobre o qual falaremos mais adiante.

A atenção básica, por sua vez, participa da comunicação do risco à família, reforçando a comunicação realizada pela atenção especializada e elaborando o plano de cuidado que considera esse risco.

## A revolução do cuidado



A genética e a genômica têm revolucionado o cuidado à saúde de indivíduos, famílias e comunidade. Guttmacher e Collins (2002) afirmam que, de forma similar a outras áreas da medicina, a medicina 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 as oportunidades para a discussão sobre o seu impacto na vida de indivíduos, família e comunidades não podem ser ignoradas.

Ainda que a genética e a genômica tenham ganhado importância, os profissionais da saúde têm dificuldade em integrar os conceitos em sua prática clínica.

Essa dificuldade pode ser atribuída a diversos fatores: falta de conhecimento em genética e genômica, considerar a genômica como uma subespecialidade que não é relevante para a profissão, falta de tempo para preparo dos profissionais, ausência da genômica nos programas de graduação e pós-graduação na área da saúde, número baixo de profissionais preparados para ensinar sobre o tema, conhecimento insuficiente dos professores dos cursos de graduação e pós-graduação, número limitado de educadores que veem a genômica como relevante e inabilidade em adicionar aos programas de formação conteúdos de genômica (Prows *et al.*, 2005; Jenkins e 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 são passadas de uma geração para outra. Quando falamos de doenças, a genética se preocupa em estudar como o gene alterado é transmitido e quais são as chances de manifestação.

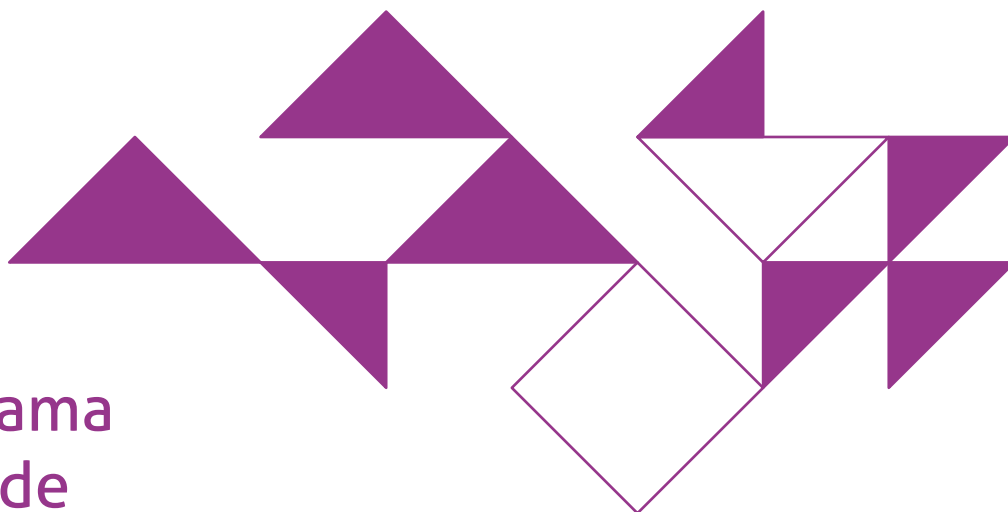
Genômica, por sua vez, é um termo recente, que descreve o estudo de todos os genes de uma pessoa (o genoma), incluindo interações com o ambiente. A genômica passa por forte impulso da disponibilidade de testes para diagnóstico, definição do tratamento, e estimativa de resposta ao tratamento (NIH, 2020; OMS, 2020).

Então, a principal diferença entre genética e genômica é que a primeira investiga a função, a composição e a herança de um único gene, enquanto a segunda estuda todos os genes e seus relacionamentos, de modo a identificar a influência combinada entre os fatores genéticos, hábitos de vida e fatores ambientais (NIH, 2020; OMS, 2020).

### Você sabia?

A genética é uma ciência nova: as leis de herança foram propostas na virada dos séculos XIX para o XX. Gregor Mendel, um monge e jardineiro, descobriu como os genes são transmitidos e os traços aparecem. Ele conseguiu isso observando ervilhas. Naquela época, ele não sabia que o DNA existia, e não havia testes 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 o Programa Nacional de Genômica e Saúde de Precisão, chamado de Genomas Brasil.

*“O projeto vai incentivar o desenvolvimento científico e tecnológico nas áreas de genômica e saúde de precisão no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)”.*

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 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 SUS em medicina genômica e saúde de precisão.

Entre as fontes de financiamento para a condução do projeto 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 (Brasil, 2011).

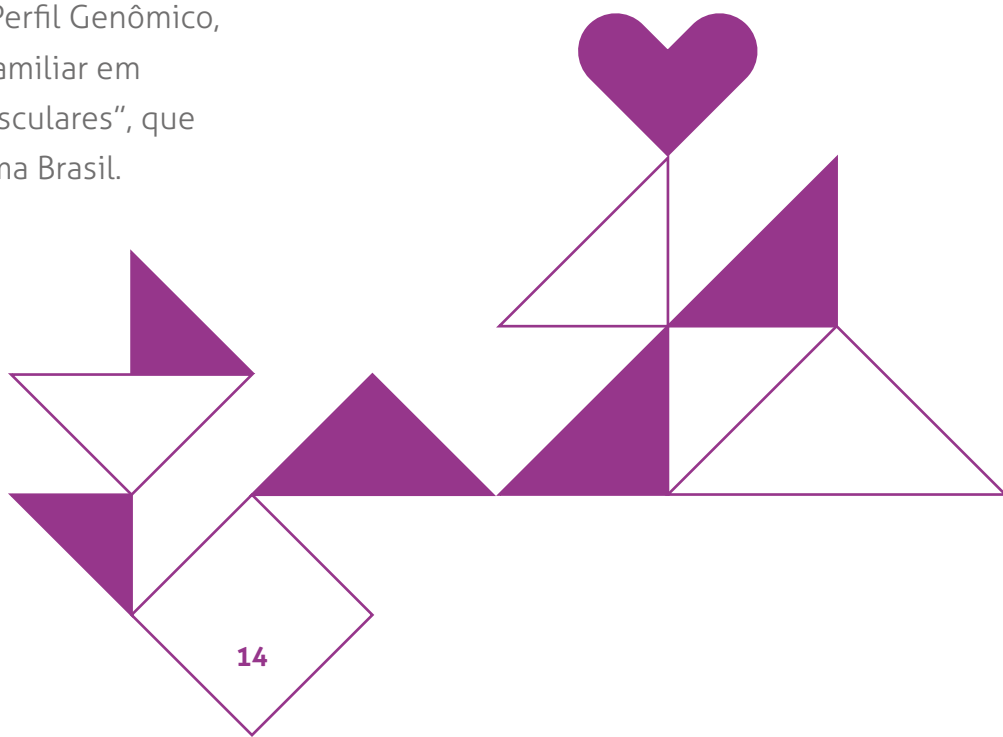
Na última década, observou-se uma redução de 20% nos óbitos, o que pode ser atribuído a ampliação da atenção básica à saúde (APS), melhor atendimento e redução do tabagismo (Brasil, 2011).

As DCNTs, dentre elas as doenças cardiovasculares e o câncer, apresentam fatores de risco modificáveis e não-modificáveis. Entre os primeiros, estão o tabagismo, o consumo exagerado de bebidas alcoólicas, o sedentarismo e a obesidade. Entre os segundos, a idade (com aumento considerável da prevalência após os 50 anos), a história familiar e a predisposição genética.

Assim, foi construído o projeto “Saúde de Precisão: Correlação entre Perfil Genômico, Epidemiológico, Clínico e Familiar em Câncer e Doenças Cardiovasculares”, que é denominado Mapa Genoma Brasil.

O projeto tem como objetivo reunir informações clínicas e genéticas para realizar a construção de um banco de dados voltados 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 concomitância com o desenvolvimento tecnológico que auxiliará na descoberta de novas formas de tratamentos e seguimentos clínicos.

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

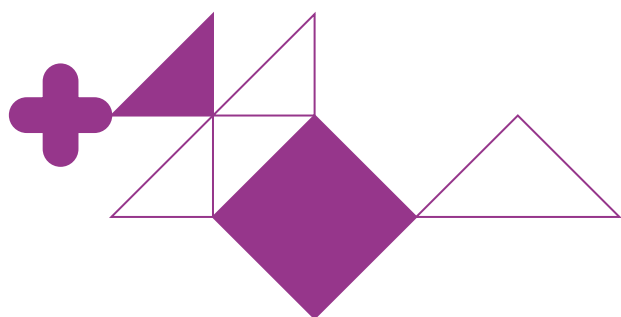


## Objetivo geral do projeto

O projeto tem por objetivo contribuir para a implementação de estratégias de gestão populacional em câncer e doenças cardiovasculares por meio de um banco de dados que contenha informações genotípicas e fenotípicas dos pacientes atendidos no SUS e na qualificação de profissionais em saúde de precisão.

## Organização do projeto

O projeto foi estruturado em quatro subprojetos, cada um deles composto por objetivos específicos, metodologia, cronograma, organograma e custos associados.



## Subprojeto I – oncologia

Trata-se de um projeto que tem como proposta fazer um mapeamento e o registro do perfil clínico, epidemiológico, de história familiar e genômico de pacientes portadores de câncer de mama, próstata e colorretal atendidos em hospitais do SUS.

O perfil genômico será realizado pela coleta de sangue para um exame chamado sequenciamento completo do genoma germinativo (WGS), que identifica toda a sequência do DNA de um indivíduo. Também será realizada a coleta de amostra do tumor para o Sequenciamento do Exoma Somático (WES).

A escolha da inclusão de indivíduos com esses tumores se deve ao impacto desses tumores na incidência e na mortalidade na população brasileira (A Tabela 1 mostra a incidência dos tumores de acordo com o Instituto Nacional do Câncer), à perspectiva de identificação de indivíduos de risco à existência de agrupamentos familiares e à presença de genes de alta ou moderada penetrância (veremos este conceito mais adiante), que podem ser identificados pelo de sequenciamento.

**Tabela 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.**

| Localização primária          | Casos  | %     | Homens                                                                              | Mulheres                                                                            | Localização primária          | Casos  | %     |
|-------------------------------|--------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------|-------|
| Próstata                      | 65.840 | 29,2% |  |  | Mama                          | 66.280 | 29,2% |
| Cólon e reto                  | 20.520 | 9,1%  |                                                                                     |                                                                                     | Cólon e reto                  | 20.470 | 9,1%  |
| Traqueia, brônquios e pulmões | 17.760 | 7,9%  |                                                                                     |                                                                                     | Colo do útero                 | 16.590 | 7,4%  |
| Estômago                      | 13.360 | 5,9%  |                                                                                     |                                                                                     | Traqueia, brônquios e pulmões | 12.440 | 5,6%  |
| Cavidade oral                 | 11.180 | 5,0%  |                                                                                     |                                                                                     | Glândula tireoide             | 11.950 | 5,4%  |
| Esôfago                       | 8.690  | 3,9%  |                                                                                     |                                                                                     | Estômago                      | 7.870  | 3,5%  |
| Bexiga                        | 7.590  | 3,4%  |                                                                                     |                                                                                     | Ovário                        | 6.650  | 3,0%  |
| Linfoma não Hodgkin           | 6.580  | 2,9%  |                                                                                     |                                                                                     | Corpo do útero                | 6.540  | 2,9%  |
| Laringe                       | 6.470  | 2,9%  |                                                                                     |                                                                                     | Linfoma não Hodgkin           | 5.450  | 2,4%  |
| Leucemias                     | 5.920  | 2,6%  |                                                                                     |                                                                                     | Sistema nervoso central       | 5.220  | 2,3%  |

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: Inca, 2020.

Ao observar a morbidade e a mortalidade significativas desses três tumores na população brasileira, estratégias para a redução do risco e diagnóstico precoce podem contribuir para o controle da doença, reduzindo o impacto físico, emocional e social para o paciente e sua família, assim como o impacto econômico para a sociedade.

No estabelecimento de estratégias de prevenção primária e diagnóstico precoce, podem ser utilizadas aquelas destinadas à população geral, além das direcionadas a grupos de alto risco para o desenvolvimento do câncer.

Para a identificação de indivíduos mais propensos à doença, é necessário o conhecimento dos fatores de risco. Para os tumores de mama, próstata e cólon, a história familiar é um dos mais importantes. A avaliação do histórico é um dos principais elementos do projeto, e os profissionais de saúde em todos os níveis de atenção devem desenvolver competência para realizá-la. Ela é de fundamental importância para a seleção de pacientes que possam se beneficiar com o encaminhamento para o aconselhamento e a indicação de teste genéticos.

Ainda que cerca de 20% a 35% dos tumores apresentem agrupamentos (chamamos de agregação) familiares, 5% a 10% são considerados hereditários. Isso quer dizer que foi identificada uma alteração no DNA do indivíduo, chamada de variante patogênica germinativa, que pode ser transmitida aos descendentes (Zelli *et al.*, 2020).

Serão 1.900 homens e mulheres sem parentesco entre si e com diagnóstico comprovado de câncer de mama, próstata ou colorretal. Os indivíduos (chamados de casos-índice) serão selecionados em hospitais que participam do projeto e atendem pelo SUS nas cinco regiões do país.

Os casos-índice serão divididos em dois grupos: 1.700 será coletada amostra para o exame germinativo, que pode ser de sangue ou saliva; em 200, será realizada a coleta para o exame germinativo e a coleta de amostra pareada do tumor.

Nos hospitais, após verificar os critérios de inclusão, um enfermeiro dedicado ao projeto fará a coleta de dados do paciente, construirá a árvore genealógica (heredograma), e coletará uma amostra de sangue ou saliva.

Para os hospitais que fazem a coleta de amostra de tumor, o enfermeiro do projeto coletará uma amostra do tumor no dia da cirurgia. As amostras serão encaminhadas para um laboratório, que determinará a sequência de todo o genoma.

Depois da fase do sequenciamento é realizada a análise do genoma, que busca identificar se aquele indivíduo tem alterações no DNA e se essas alterações aumentam o risco do desenvolvimento de doenças.

Nesse subprojeto, não será realizada a interpretação de todo o genoma. Isso porque são mais de 20 mil genes, o que levaria muito tempo. Assim, os pesquisadores escolheram a análise de cerca de 54 genes que aumentam o risco de câncer.

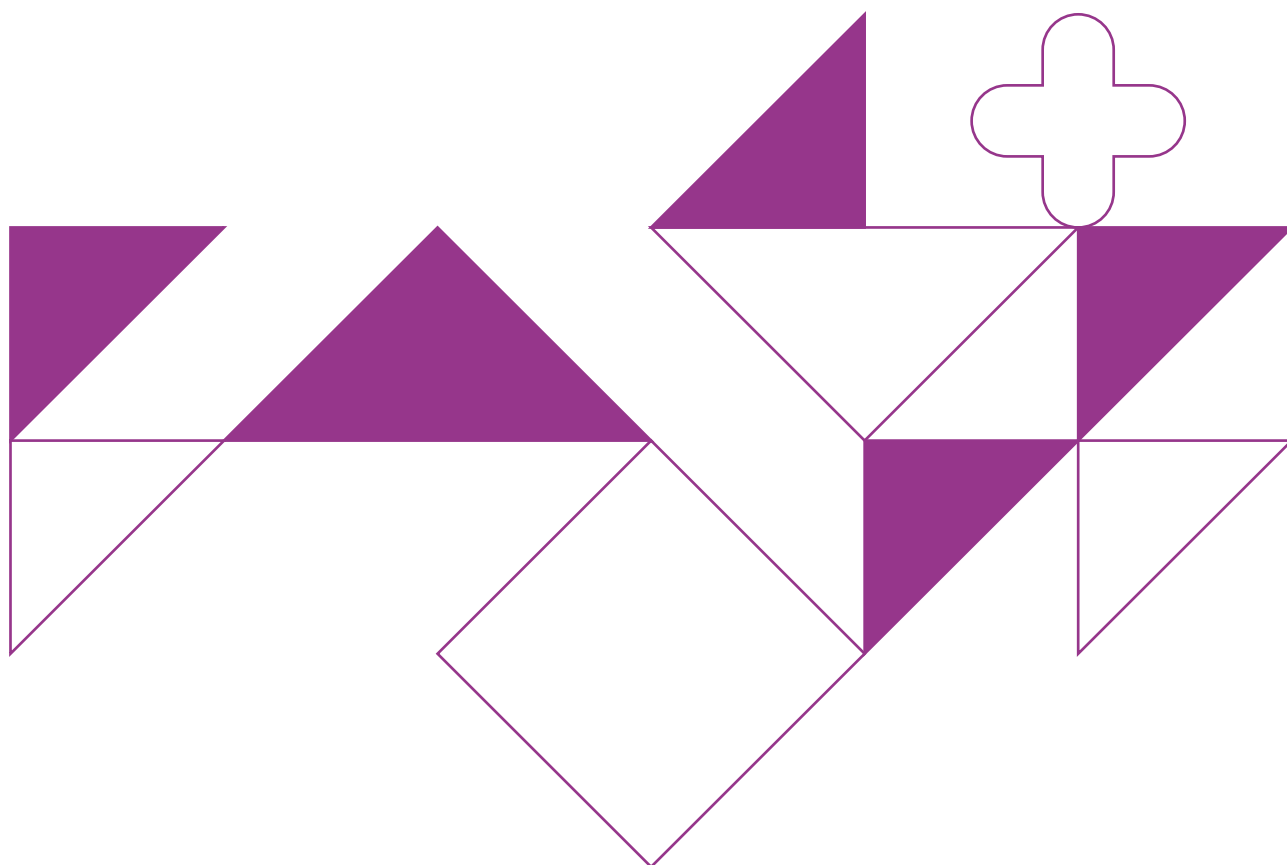
Temos um grupo no nosso laboratório que elabora um laudo que será fornecido ao paciente. Outra equipe, a do Aconselhamento Genético, se reúne com a equipe do hospital que recrutou o caso-índice para discutir o resultado; em 200, deverá ser passado ao paciente. Caso seja identificado um gene que aumente o risco de câncer, será oferecido um teste para identificar esse mesmo gene em até quatro familiares do caso-índice. Aliado ao projeto, será realizada uma análise do custo-efetividade para a implantação do diagnóstico molecular para o câncer no SUS.

## Subprojeto II – cardiogenética

Neste subprojeto, serão incluídos 4.000 indivíduos com diagnóstico clínico de uma das doenças a seguir: cardiomiopatias, arritmias, dislipidemias, vasculopatias, valvopatias e cardiopatias congênitas.

Para os casos-índices de cardiomiopatias, arritmias, dislipidemias, vasculopatias e valvopatias, será realizado um sequenciamento total do exoma germinativo (WES). A análise será complementada por outra técnica, chamada MLPA, para as dislipidemias e cardiomiopatias congênitas, a qual visa detectar deleções e duplicações nos genes.

Quando o caso-índice apresentar uma alteração genética associada a essas doenças, será oferecido teste aos familiares, com um total de 8.000 testados. Também será oferecido o aconselhamento genético para todos os participantes.



## Subprojeto III – cardiologia populacional

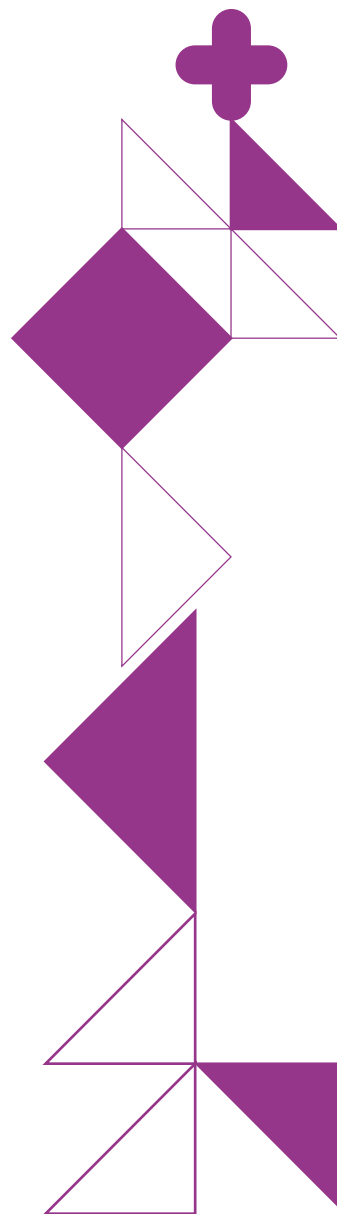
Considerada pela Organização Mundial da Saúde o principal fator de risco para mortalidade no mundo (OMS, 2009), a hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma doença que afeta 1 bilhão de pessoas no mundo, sendo responsável por, aproximadamente, 7,5 milhões de mortes por ano, ou 13% do total (Lawes, Hoorn e Rodgers, 2008).

Segundo a OMS, a pressão arterial subótima > 115 mmHg) é responsável por 62% das doenças cerebrovasculares e 49% das doenças cardíacas isquêmicas, com pouca variação entre os gêneros (2009).

Nas últimas duas décadas, com o sequenciamento completo do genoma humano e o desenvolvimento de ferramentas de genômica, surgiram os estudos por meio da varredura completa do genoma, que testam a associação entre milhões de variantes genéticas comuns de um tipo (polimorfismos de um único nucleotídeo) e suas características.

## Subprojeto IV – qualificação de profissionais em saúde de precisão

O projeto de qualificação tem como objetivo, o desenvolvimento de cursos de capacitação para os profissionais da atenção básica e especializada e a criação de um repositório dos materiais produzidos para os cursos.



## 4. Conceitos básicos em genética e genômica

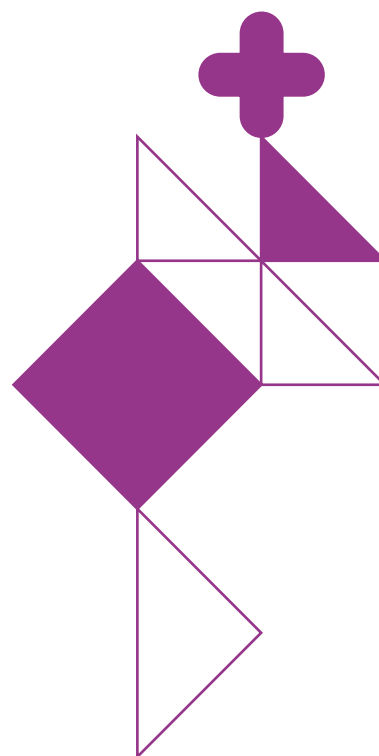
Nos últimos 10 anos, a disponibilidade de sequenciamento do genoma humano, e o progresso nas tecnologias de sequenciamento do DNA ampliaram o conhecimento sobre as doenças.

As novas descobertas estão transformando o campo da oncologia em múltiplos níveis:

- Os estudos genômicos indicam que a classificação dos tumores também deve incluir a informação genética.
- O sucesso dos medicamentos contra o câncer desenhados para atingir as alterações moleculares subjacentes à tumorigênese, provou que as alterações genéticas somáticas observadas no tumor são alvos legítimos para o tratamento.
- A genotipagem do tumor permite que se combinem pacientes com o melhor tratamento para seus tumores, o que chamamos de medicina de precisão personalizada.
- Alterações específicas no DNA tumoral representam biomarcadores para detecção e monitoramento da doença.
- As avaliações de painéis genéticos germinativos que avaliam alterações herdadas, podem selecionar pessoas com alto risco de desenvolver câncer e que podem se beneficiar de um acompanhamento mais intensivo e com início mais precoce.

A cardiologia também passa por transformações, consequência do reconhecimento dos genes associados ao desenvolvimento de doenças, e do sequenciamento de nova geração (NGS) que permite a avaliação de múltiplos genes. Há benefício na identificação precoce de indivíduos com alterações genéticas associadas ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, em razão da possibilidade de tratamento precoce.

Para compreendermos esses conceitos e as implicações para o desenvolvimento, o prognóstico e o tratamento das neoplasias e das doenças cardiovasculares, é necessário definir alguns conceitos básicos de biologia molecular, celular e genética.



Cada vez mais, os tratamentos do câncer são direcionados às alterações genéticas, e a terapia direcionada tem trazido maior sucesso no tratamento do câncer nas últimas décadas.

Os profissionais de saúde devem reconhecer a implicação dos tratamentos no prognóstico.



## Célula, unidade fundamental da vida

O corpo humano tem sete níveis de organização: (1) átomos, que formam (2) moléculas, que se combinam para formar as (3) células, que trabalham juntas para formar os (4) tecidos, que podem compor os (5) órgãos, que formam os (6) os sistemas, que compõem o (7) organismo (Almeida e Barry, 2010).

O tecido é um conjunto de células que trabalham juntas com uma função específica, interagindo umas com as outras na matriz extracelular, que é uma rede de proteínas e açúcares encontrada fora da célula (Almeida e Barry, 2010).

Para trabalharem em conjunto, as células precisam se comunicar, o que ocorre pela troca de sinais químicos e físicos.

Os sinais químicos são mensageiros (moléculas) que podem ser liberados para atingir outra célula, a fim de que ela responda de uma maneira apropriada (Almeida e Barry, 2010).

## O genoma

Todas as funções necessárias ao funcionamento das células estão armazenadas no genoma, o qual humano consiste em todo o DNA, que é a estrutura genética necessária a todos os aspectos de formação do embrião, ao desenvolvimento, ao metabolismo e à reprodução, essencialmente todos os aspectos que tornam o ser humano um organismo funcional. Cada célula no corpo humano carrega uma cópia do genoma que contém de 20 mil a 50 mil genes. Os genes são considerados unidades funcionais da informação genética e codificados no DNA do genoma, sendo organizados nos cromossomos no núcleo de cada célula.

A influência dos genes e da genética sobre os estados de saúde e doença é profunda, e suas raízes são encontradas na informação codificada no DNA que compõe o genoma humano (Nussbaum *et al.*, 2016; Mciness e Willard, 2016).

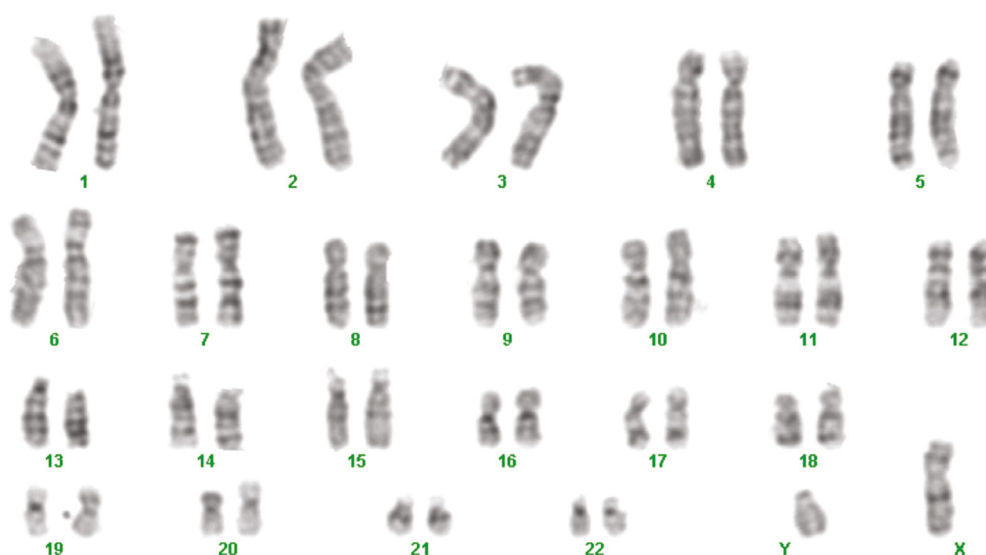
Com exceção das que formam os gametas, as quais são chamadas de germinativas (óvulo e espermatozoide), todas as células do corpo são chamadas de somáticas.

O genoma contém, no núcleo das células humanas somáticas, 46 cromossomos, sendo 23 pares (Nussbaum *et al.*, 2016; McIness e Willard, 2016).

Entre os 23 pares de cromossomos, 22 são chamados de autossomos, numerados do maior para o menor, e um, de sexuais, sendo XX para as mulheres e XY, para os homens. Cada cromossomo tem um conjunto diferente de genes, e o mesmo conjunto de genes está disposto no outro par – a isso, dá-se o nome de cromossomo homólogo -, ou seja, a informação de genes iguais está na mesma sequência. Num mesmo local, denominado locus, eles podem ter uma sequência idêntica ou uma forma com algumas diferenças, o que é chamado de alelo. O indivíduo recebe um dos pares dos cromossomos do pai e o outro, da mãe (Nussbaum *et al.*, 2016; McIness e Willard, 2016).

A Figura 4 apresenta um cariótipo com os 22 autossomos e os cromossomos sexuais.

**Figura 4 - Cariótipo – mostrando – os 22 pares de autossomos, organizados pelo tamanho, e os cromossomos sexuais. Nesse caso, trata-se de um indivíduo do sexo masculino XY**



Fonte: Instituto Bernabeu.

## Você sabia?

O genoma pode ser dividido em genes, pseudogenes e DNA não codificante. Apenas uma porção dele codifica proteínas - aproximadamente 2% - e há muitos pseudogenes (0,5%), a maioria de íntrons e DNA intergênico.

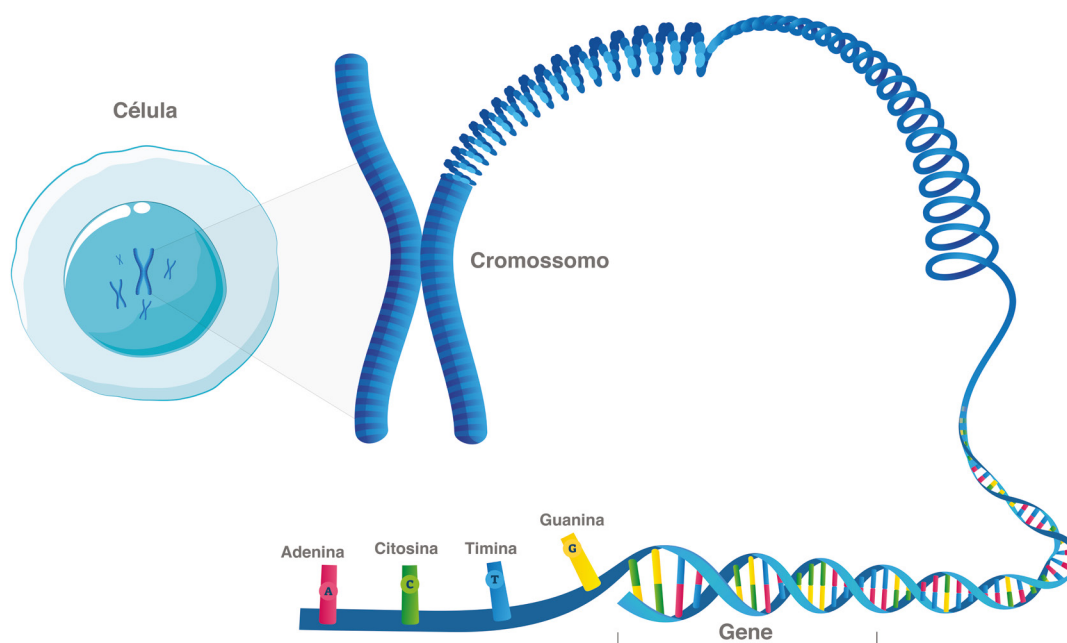


## Os genes

A palavra “gene” foi introduzida em 1908 e tem sido utilizado em diferentes contextos desde que a característica essencial de hereditariedade foi definida por Mendel, há mais de 150 anos. Os genes são segmentos, ou regiões de DNA que ocupam um local específico em determinado cromossomo, chamado *lôcus*, o qual contém as instruções para a fabricação de uma proteína (Alberts *et al.*, 2008).

A Figura 5 mostra o cromossomo, com o DNA empacotado.

**Figura 5 - A célula, o cromossomo e o gene**



Fonte: Shutterstock.<sup>1</sup>

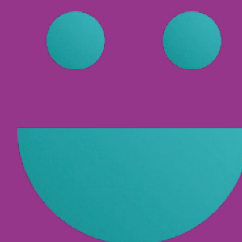
### Você sabia?

A estrutura dupla-hélice do DNA foi descrita por dois pesquisadores: James Watson e Francis Crick, que ganharam com Maurice Wilkins o Nobel de Medicina em 1962. A identificação da estrutura do DNA só foi possível com a contribuição de Rosalind Franklin, que trabalhou com imagens da difração de raios x e faleceu em 1958, aos 37 anos, com câncer de ovário. A polêmica sobre a descrição do DNA pode ser vista em: <https://www.youtube.com/watch?v=8XTXucBuJhs>



<sup>1</sup> Disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/genes-vector-illustration-educational-labeled-structure-1705253155>>. Acesso em 18 nov. 2022.

## Onde aplico esse conhecimento?



- A estrutura do DNA tem um propósito principal: permitir que a informação genética seja transmitida. Quando uma célula duplica seu conteúdo e se divide, o conteúdo das duas células originadas são exatamente iguais.
- O sequenciamento do DNA também utiliza o conceito de uma fita dupla para determinar a sua sequência. Como é possível reconstruir a fita de DNA a partir de um molde, o DNA é reconstituído por meio de reações químicas.

## O DNA

O ano de 1869 foi marcante na pesquisa genética, porque foi quando o químico suíço Friedrich Miescher identificou o que chamou de nucleína dentro dos núcleos dos glóbulos brancos humanos. O termo “nucleína” foi posteriormente alterado para ácido nucleico e, depois, para ácido desoxirribonucleico ou DNA (Pray, 2008)

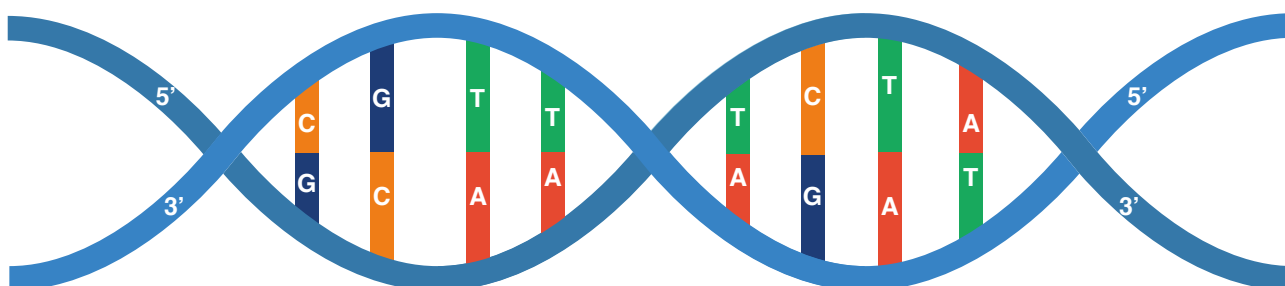
O DNA é um nucleotídeo formado por duas partes: um açúcar (denominado desoxirribose), com um grupo fosfato, e uma base. Suas bases são de quatro tipos: citosina e timina (bases pirimidinas); guanina e adenina (bases purinas).

Cada base recebe uma letra: citosina (C), timina (T), guanina (G) e adenina (A) (Alberts *et al.*, 2008; Pierce, 2003).

Cada açúcar é ligado via grupo fosfato, o que dá origem a uma cadeia com os nucleotídeos em sequência. A estrutura do DNA é uma dupla hélice composta de duas fitas complementares, na qual as citosinas de uma fita pareiam com as guaninas da outra fita, e as timinas pareiam com as adeninas, (Alberts *et al.*, 2008; Pierce, 2003), como se pode ver na Figura 6.

A estrutura do DNA permite a transmissão da informação genética de uma célula para as células seguintes de forma precisa. Além disso, possibilita a produção dos aminoácidos e a organização das proteínas, o que será discutido a seguir (Alberts *et al.*, 2008; Nussbaum *et al.*, 2008; McInnes e Willard, 2016; Pierce, 2003).

**Figura 6 - Estrutura do DNA. Ao lado, os nucleotídeos citosina (C) e guanina (G), que são ligados por três pontes de hidrogênio; e timina (T) e adenina (A), que são ligados por duas pontes de hidrogênio**



Fonte: Elaboração própria.

Como mencionado, o DNA tem uma estrutura de dupla hélice, na qual há duas fitas complementares entre si. Assim, a sequência de uma das fitas é exatamente complementar à outra. Isso é essencial para a transmissão da informação genética. Durante os processos de divisão celular, esse tipo de estrutura garante que a informação genética seja transmitida de forma igual para as células seguintes (Alberts *et al.*, 2008; Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016; Pierce, 2003). Existem dois tipos de divisões celulares: **mitose e meiose**.

A mitose ocorre nas células somáticas, fazendo as células do corpo crescerem e se diferenciarem umas das outras.

A mitose resulta em duas células-filhas, com conteúdo genético idêntico. A meiose ocorre apenas nas células germinativas resulta na formação das células reprodutivas (gametas), as quais terão 23 cromossomos: 22 autossomos e 1 cromossomo sexual. Enquanto as células somáticas são denominadas diploides, os gametas são haploides (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

## Para saber mais

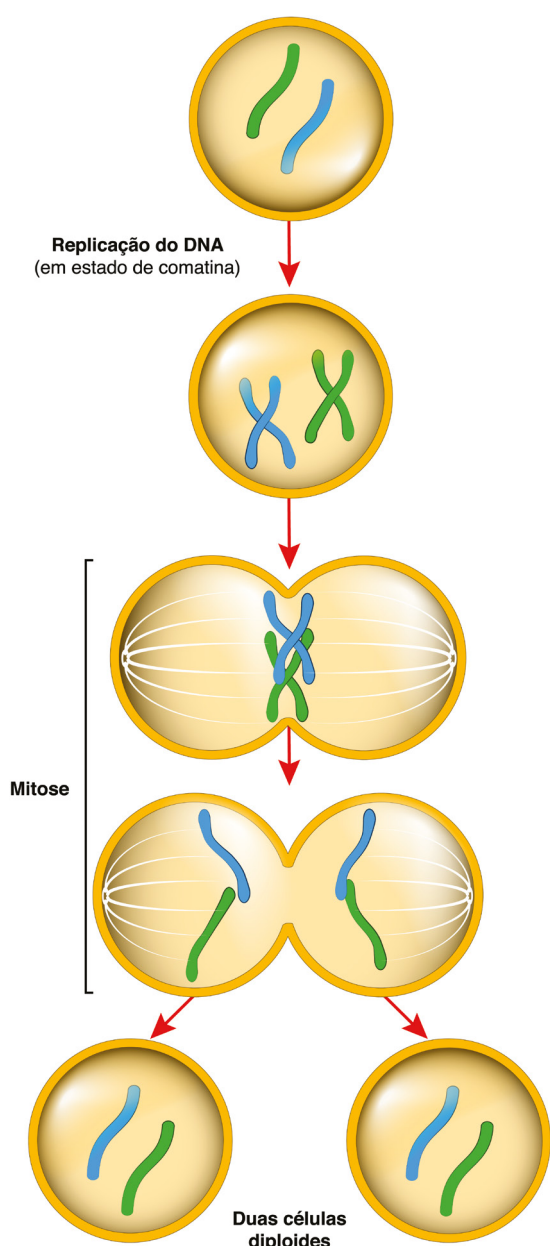
Quer saber mais sobre a diferença entre mitose e meiose? Veja o vídeo:

[www.youtube.com/watch?v=JzvBnjQJRKs](https://www.youtube.com/watch?v=JzvBnjQJRKs)

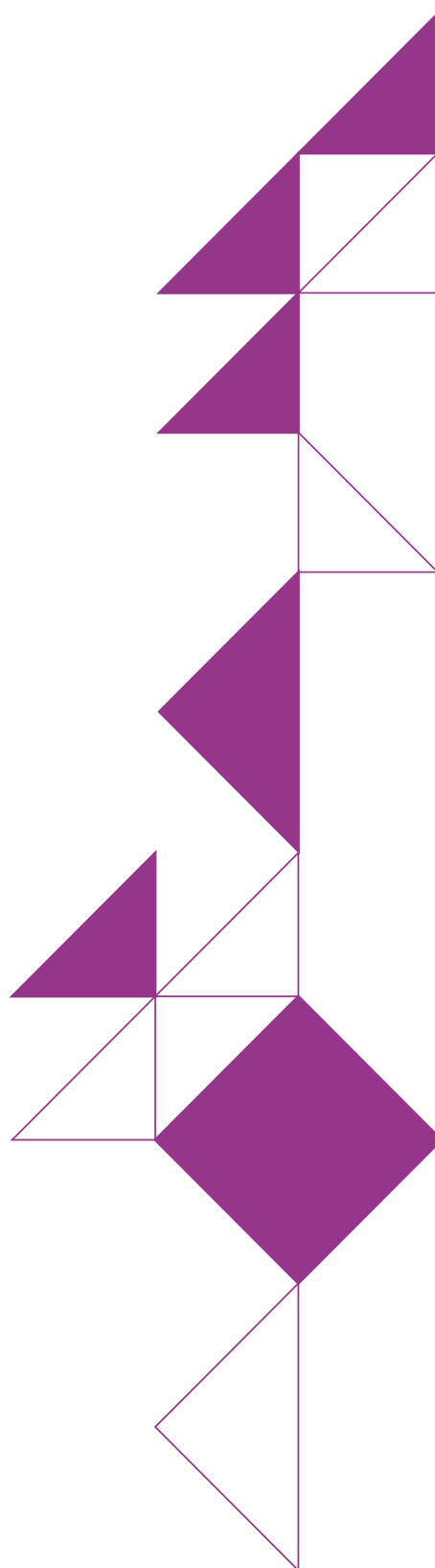


A mitose é essencial para o crescimento celular, e a estrutura do DNA necessita ser multiplicada. Essa multiplicação é chamada de replicação, durante a qual a fita dupla de DNA se abre, mantendo o conteúdo. Esse processo é semiconservativo, uma vez que permite que o conteúdo do DNA seja passado para as células filhas (Alberts *et al.*, 2008). A Figura 7 apresenta a mitose.

**Figura 7 - A mitose é o processo de divisão celular das células somáticas, resultando em duas células com conteúdo genético idêntico**



Fonte: Shutterstock.<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/cell-division-mitosis-vector-scheme-645181432>>. Acesso em 28 nov. 2022.

O período entre duas sucessivas mitoses é denominado intérfase, em que a célula permanece a maior parte do tempo. Após a mitose, a célula entra na fase denominada G1, na qual não há síntese do DNA.

Em algumas células, essa fase dura de 10 a 12 horas, em outras, dias ou até anos; outras, ainda permanecem em G1, numa fase de não divisão celular denominada G0. Há também aquelas que, como os hepatócitos, podem entrar em G0, mas que, após um dano ao órgão, entram em G1 e continuam o ciclo (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

A célula é controlada por uma série de pontos de controle que determinam cada passo na mitose. Eles avaliam como está a produção da nova fita do DNA, e, caso haja algum problema, o ciclo é interrompido até que o reparo ocorra. Se esse conserto não acontecer, a célula é programada para

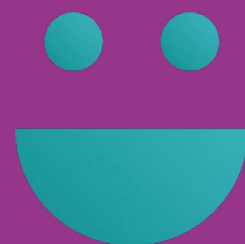
morrer, processo conhecido como apoptose (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

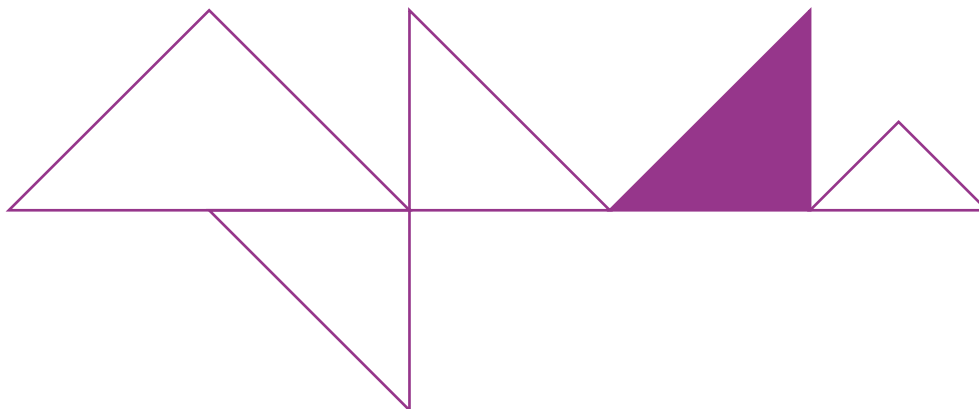
Depois da fase G1 ocorre a S, chamada de fase de síntese. Nela, que dura de 6 a 8 horas, ocorre a duplicação do DNA. Após esse processo, a célula possui duas cópias do genoma. Na sequência, a célula entra na fase G2, em que os ácidos ribonucleicos e as proteínas são produzidos e a célula cresce, dobrando seu tamanho, antes da próxima mitose.

As fases G1, S e G2 constituem a intérfase, que dura de 16 a 24 horas, enquanto a mitose dura de 1 a 2 horas. Na mitose, ocorre a separação dos cromossomos para a formação das duas células com conteúdo genético idêntico. Há uma grande variação na duração do ciclo celular, que pode levar poucas horas (células da derme e mucosa intestinal) ou meses (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

## Onde aplico esse conhecimento?

- Os quimioterápicos podem ser classificados quanto à ação nos ciclos celulares específicos e não específicos.
- Os específicos agem em determinada fase do ciclo celular.
- Os taxanos agem na fase M, ou seja, causam o dano celular quando a célula passa pelo processo da divisão.





## Do DNA ao RNA

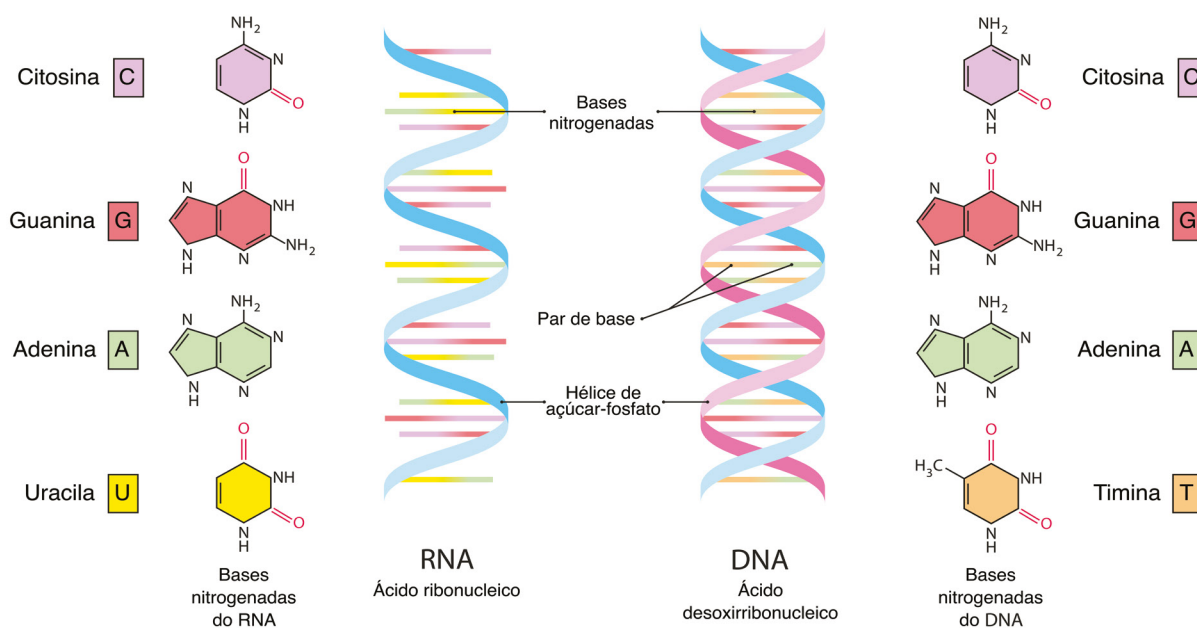
As características do nosso organismo e o seu funcionamento ocorrem a partir da expressão das proteínas. O DNA não é capaz de ser codificado em proteína diretamente, necessitando de uma molécula intermediária: o RNA (Alberts *et al.*, 2008).

O processo por meio do qual a informação genética é transmitida do DNA para o RNA

é denominado transcrição. A informação armazenada no código genético é transmitida do DNA de um gene para o RNA mensageiro, ou mRNA (Turnpenny, 2017).

O RNA tem estrutura semelhante ao DNA: açúcar e nucleotídeo. No entanto, o açúcar é a ribose, e a uracila (U) substitui a timina (as três demais bases são as mesmas). A Figura 8 apresenta as diferenças entre as estruturas de DNA e RNA (Alberts *et al.*, 2008).

**Figura 8 - Estrutura do RNA e do DNA. Nota-se que o RNA não tem a base timina, e sim uracila**

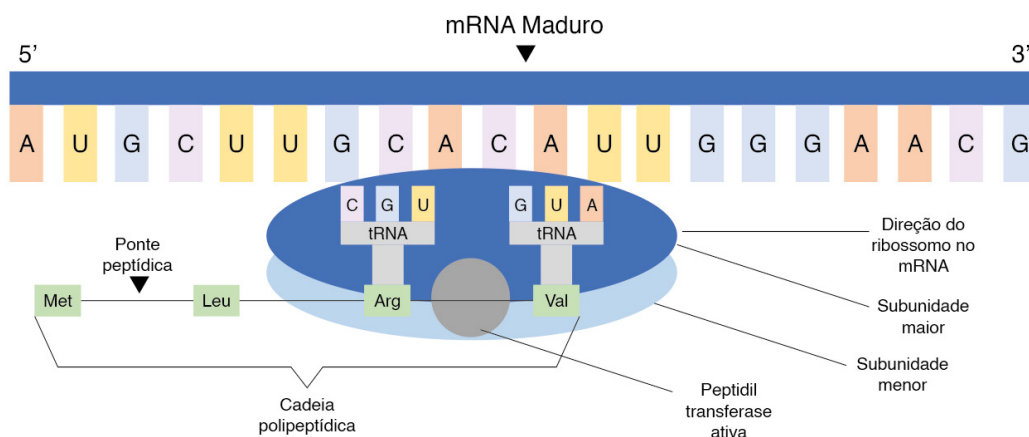


<sup>1</sup> Disponível em: <<https://www.shutterstock.com/pt/image-vector/molecular-structure-dna-rna-infographic-educational-1906269427>>. Acesso em 22 nov. 2022.

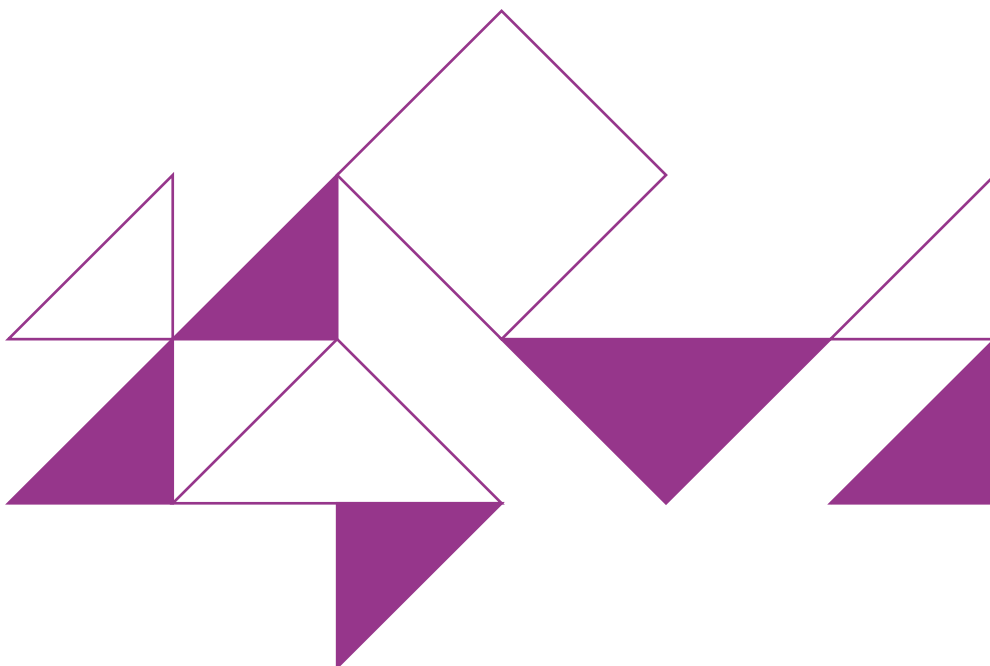
Antes de serem processados em mRNA, que funciona como base para a síntese proteica, todos os nucleotídeos entre o local inicial e o final de transcrição de um gene são transcritos em pré-mRNA pela enzima RNA polimerase. Durante e após a transcrição, os íntrons não codificantes no precursor (pré-)mRNA são excisados, e os éxons codificantes não contíguos são unidos para formar um mRNA menor e maduro antes de serem transportados para o ribossomo no citoplasma para a translação (Nussbaum, McInnes e Willard, 2016).

No citoplasma, outra molécula importante é o RNA transportador (tRNA) que serve como elo entre o código genético do mRNA e os aminoácidos. Cada tRNA se liga a um aminoácido particular, a quem carrega ao ribossomo, onde o tRNA adiciona o aminoácido à cadeia de polipeptídeo, na posição específica, de acordo com as instruções do mRNA, como mostra a Figura 9 (Pierce, 2003).

**Figura 9 - O mRNA maduro fornece orientação para a tradução, que ocorre com a ajuda do tRNA**



Fonte: Pierce, 2003, tradução nossa.



## Do RNA às proteínas

O RNA é processado e dá origem às proteínas, num processo denominado tradução. O mRNA recém-processado é transportado do núcleo para o citoplasma, onde se associa aos ribossomos, em que ocorre a síntese proteica. Os ribossomos são compostos por duas subunidades de tamanhos diferentes, que, por sua vez, consistem em quatro tipos de subunidades de moléculas de RNA ribossomal (rRNA) e num grande número de proteínas ribossomais (Turpenny, 2017).

Inicialmente, para compreender como o RNA é traduzido em proteínas, é necessário definir o que é o código genético: uma sequência de nucleotídeos do DNA ou do RNA. Há quatro letras no código, que correspondem a cada uma das bases:

A (adenina), G (guanina), C (citosina) e T (timina). No RNA, o T é substituído pelo U (uracila). O código genético é uma sequência de três bases. Cada aminoácido é codificado pela sequência de três nucleotídeos consecutivos, chamada códon.

O código genético é degenerado – há 64 códons diferentes, mas apenas 20 aminoácidos. Dessa forma, alguns códons são sinônimos e codificam um mesmo aminoácido. O primeiro é o iniciador, geralmente é AUG. Ao ler o códon inicial, os outros são lidos em grupos de três, e os aminoácidos são adicionados. Três códons em particular (UAA, UAG e UGA) funcionam como códigos de terminação (**stop** códons), que sinalizam o final da proteína. Dessa forma, ao identificar um deles, não há mais adição de aminoácidos (Pierce, 2003), como se pode ver na Figura 10.

**Figura 10 - Código genético universal: um aminoácido é determinado pela sequência de três nucleotídeos**

|   | U                | C            | A                 | G              |   |
|---|------------------|--------------|-------------------|----------------|---|
| U | UUU-Fenilalanina | UCU-Serina   | UAU-Tirosina      | UGU-Cisteína   | U |
|   | UUC-Fenilalanina | UCC-Serina   | UAC-Tirosina      | UGC-Cisteína   | C |
|   | UUA-Leucina      | UCA-Serina   | UAA-Parada        | UGA-Parada     | A |
|   | UUG-Leucina      | UCG-Serina   | UAG-Parada        | UGG-Triptofano | G |
| C | CUU-Leucina      | CCU-Prolina  | CAU-Histidina     | CGU-Arginina   | U |
|   | CUC-Leucina      | CCC-Prolina  | CAC-Histidina     | GCG-Arginina   | C |
|   | CUA-Leucina      | CCA-Prolina  | CAA-Glutamina     | CGA-Arginina   | A |
|   | CUG-Leucina      | CCG-Prolina  | CAG-Glutamina     | CGG-Arginina   | G |
| A | AUU-Isoleucina   | ACU-Treonina | AAU-Aspargina     | AGU-Serina     | U |
|   | AUC-Isoleucina   | ACC-Treonina | AAC-Aspargina     | AGC-Serina     | C |
|   | AUA-Isoleucina   | ACA-Treonina | AAA-Usina         | AGA-Arginina   | A |
|   | AUG-Metiorina    | ACG-Treonina | AAG-Usina         | AGG-Arginina   | G |
| G | GUU-Valina       | CGU-Alanina  | GAU-ác. aspártico | GGU-Glicina    | U |
|   | GUC-Valina       | GCC-Alanina  | GAC-ác. aspártico | GGC-Glicina    | C |
|   | GUA-Valina       | GCA-Alanina  | GAA-ác. glutâmico | GGA-Glicina    | A |
|   | GUG-Valina       | GCG-Alanina  | GAG-ác. glutâmico | GGG-Glicina    | G |

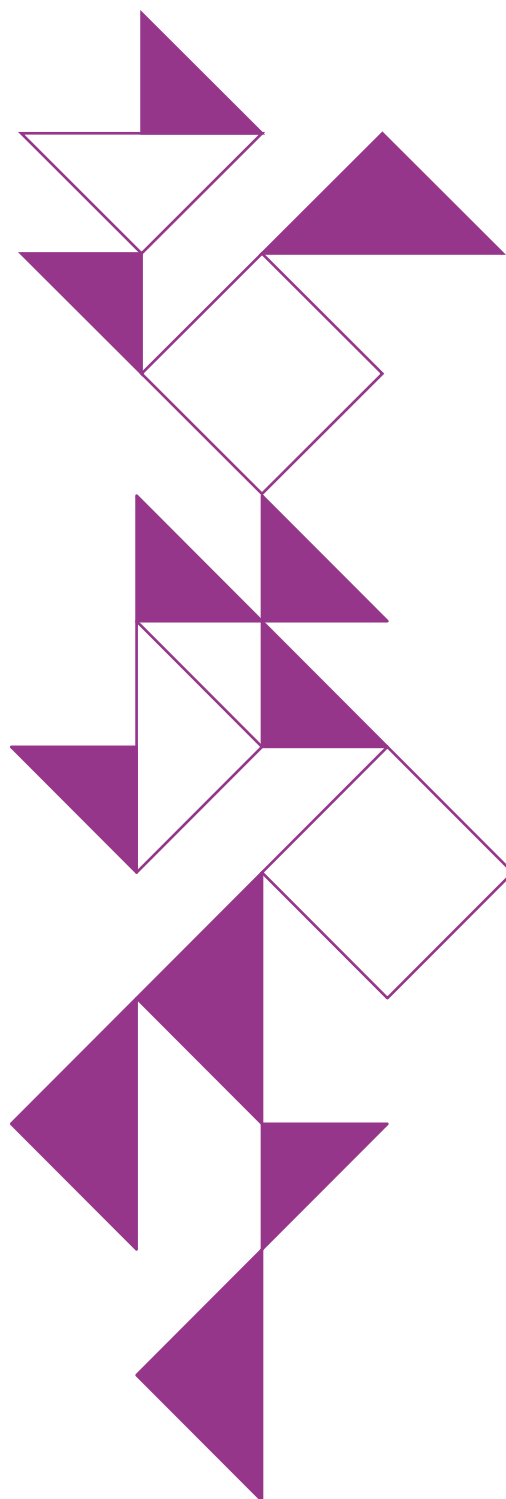
Fonte: Elaboração própria.

A tradução ocorre no ribossomo, que pode ser imaginado como uma máquina sintetizadora de proteínas. A síntese de proteínas pode ser dividida em quatro estágios: ligação dos aminoácidos ao tRNA; iniciação, em que os componentes para a tradução são reunidos nos ribossomos; alongamento, em que os aminoácidos são reunidos, um de cada vez, para o crescimento da cadeia de polipeptídeos; e terminação, em que a síntese termina no códon finalizador e os componentes da tradução são liberados do ribossomo (Pierce, 2003).

## Proteínas

As proteínas são estruturas complexas formadas por uma sequência de aminoácidos. Após o processamento no ribossomo, elas são “dobradas” para formar uma estrutura estável. Depois de estabilizadas, podem ser modificadas para exercer suas funções. Elas podem ser agrupadas em famílias, que são proteínas com formas semelhantes, mas que podem ter funções distintas (Alberts *et al.*, 2008). É a interação da proteína com outras moléculas que determina suas características biológicas. Assim, uma proteína pode se ligar a um vírus, a outras proteínas com a mesma função ou a proteínas com funções diferentes.

Essas substâncias são chamadas de ligantes (Alberts *et al.*, 2008).



## Controle da expressão gênica

Como um gene, que consiste em uma sequência de DNA escondida no núcleo de uma célula, sabe quando deve se expressar? Como esse gene produz uma sequência de aminoácidos chamada proteína? Como diferentes tipos de células sabem quais tipos de proteínas devem fabricar? As respostas a essas perguntas estão no estudo da expressão gênica.

Os genes não podem controlar um organismo por conta própria; em vez disso, eles devem interagir e responder ao ambiente do organismo. Alguns genes são constitutivos, ou "ligados", independentemente das condições ambientais. Eles estão entre os elementos mais importantes do genoma de uma célula e controlam a capacidade do DNA de se replicar, se expressar e se reparar. Esses genes também controlam a síntese de proteínas e grande parte do metabolismo central de um organismo. Em contrapartida, genes regulados são necessários apenas ocasionalmente. Mas como esses genes são ligados e desligados? Que moléculas específicas controlam essa ação? Para eucariotos, as diferenças célula-célula são determinadas pela expressão de diferentes conjuntos de genes. Por exemplo, um óvulo fertilizado indiferenciado parece e age bem diferente de uma célula da pele, de um neurônio ou de uma célula muscular em razão das diferenças nos genes que cada célula expressa. Uma célula cancerosa age diferente de uma célula normal pelo mesmo motivo: expressa genes diferentes

e no momento desnecessário para a célula (Alberts *et al.*, 2008; Pierce, 2003).

Assim, essas diferenças são possíveis por meio da regulação gênica, ou controle da expressão dos genes. Como referido acima, as células expressam apenas uma parte dos seus genes e podem modificar essa expressão de acordo com o ambiente (Alberts *et al.*, 2008; Pierce, 2003).

Podemos comparar a expressão gênica com a iluminação de uma residência - as necessidades de iluminação nos cômodos de uma casa são distintas. Assim, enquanto na sala se utiliza determinado tipo de lâmpada, nos quartos a iluminação não precisa ser tão intensa, e, portanto, deve ser diferente. A regulação da expressão gênica pode ocorrer por alterações no processamento do DNA ou por modificações após a composição da proteína.

### Você sabia?



As canalopatias são doenças que resultam de alterações em genes que codificam os canais iônicos ou as proteínas que regulam esses canais. O indivíduo com canalopatia tem risco aumentado de arritmias cardíacas e morte súbita.

## 5. Variação genética

Como pôde ser observado, a organização da informação genética é complexa.

Com a conclusão do sequenciamento do genoma humano, muita atenção tem sido direcionada à descoberta e à catalogação da variação no sequenciamento entre diferentes indivíduos - tanto saudáveis quanto com várias doenças - e entre diferentes populações ao redor do mundo. Há muitas dezenas de milhares de variantes comuns que são vistas com frequência significativa numa ou em mais populações. Além disso, há variantes muito raras, muitas das quais provavelmente só existem em um ou em poucos indivíduos.

Todo e qualquer tipo de variação pode influenciar a função biológica e, portanto, deve ser contabilizado em qualquer tentativa de compreender a contribuição da genética para a saúde humana (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

Assim, as variações genéticas no DNA são alterações em relação ao DNA considerado populacional. Ou seja, há uma sequência de um gene que é observada na maioria da população e variações nessa sequência (Nussbaum, Mcinnes e Willard, 2016).

Antigamente, para alterações no DNA se utilizava o termo mutação. No entanto, uma vez que esse termo está associado à ocorrência de doença, optou-se por alterá-lo para variação genética.

A maioria das variações genéticas não está associada ao desenvolvimento de doenças. Há aquelas que correspondem a mudanças entre as pessoas, levando à composição genética única de cada ser humano.

As variações genéticas podem ser classificadas em duas categorias: **cromossômicas e gênicas.**

### Você sabia?

A trissomia do cromossomo 21, resulta em diversas alterações neurológicas e cardiovasculares, havendo maior risco de desenvolvimento de tumores hematológicos (leucemias e linfomas). Crianças portadoras da Síndrome de Down que desenvolvem leucemia apresentam um risco elevado para recidivas, uma vez que a doença é mais agressiva.



É importante compreender que as variações genéticas existem e que podem estar associadas a um aumento no risco de diversas doenças, entre elas câncer e cardiopatias.

Um dos principais objetivos do projeto Mapa Genoma Brasil é identificar alterações genéticas que possam aumentar o risco de desenvolver câncer ou que estejam associadas a enfermidades cardíacas em crianças e adultos.

Você pode estar se perguntando: qual é a implicação disso para minha prática profissional?

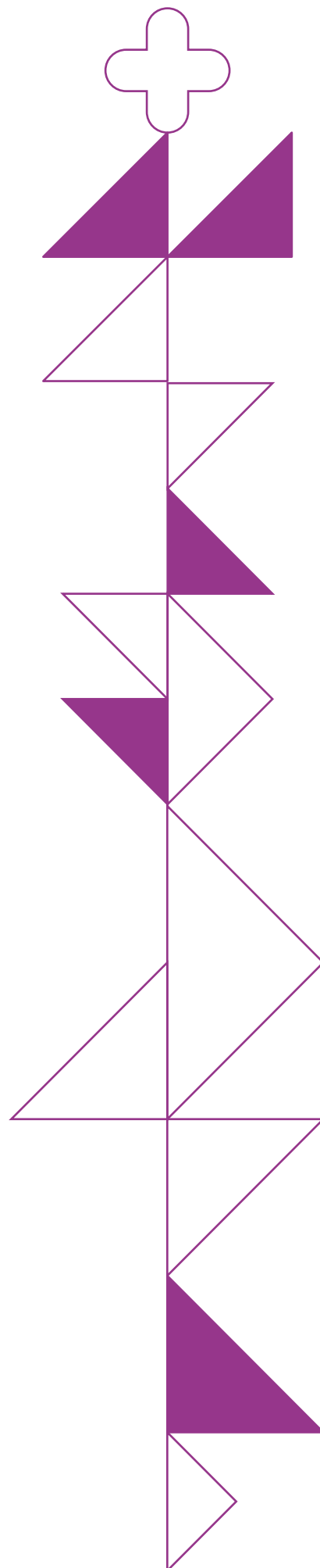
Este projeto do Ministério da Saúde visa obter o perfil genético do brasileiro, o que pode direcionar o desenvolvimento de programas e terapias.

Além disso, um de seus subprojetos é a capacitação, que disponibiliza informações que possam tornar a prática mais assertiva.

Neste espaço, gostaríamos de compartilhar que, em todos os territórios, há famílias sob risco e que necessitam de um olhar distinto.

Por exemplo, quando se atende uma mulher de 40 anos que teve mãe e irmã com câncer de mama, é preciso começar um acompanhamento, essa mulher tem risco maior de desenvolver câncer.

Ainda que não se tenha o teste genético disponível, pode-se lançar mão de uma ferramenta de baixo custo: o histórico familiar.



## 6. Por que registrar a história familiar?

A história familiar é um instrumento para a avaliação de risco de doenças cardiovasculares e câncer. Sabe-se que algumas famílias apresentam alterações genéticas que deixam os indivíduos mais propensos ao aparecimento dessas mazelas. Ao identificarmos um risco mais elevado, podemos orientar essa pessoa sobre medidas para diagnosticar a doença precocemente ou para reduzir a ocorrência.

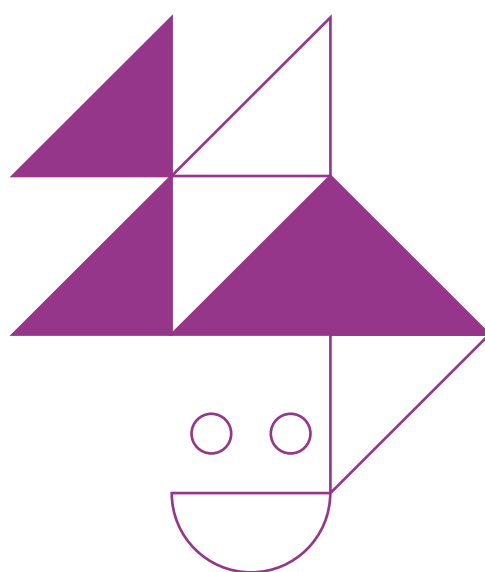
A história pessoal e familiar de saúde é o elemento que indica quais cidadãos devem passar por uma avaliação de risco genético. Após essa etapa, deve-se proceder a um aconselhamento genético.

No entanto, mesmo sem o teste genético, é possível adotar medidas na atenção básica para que esses indivíduos possam ter benefícios.

A história familiar pode ser considerada o primeiro teste genético e refletir tanto a presença de alterações genéticas que aumentam a ocorrência de câncer ou doença cardiovascular numa família quanto o compartilhamento de fatores de risco que aumentam o risco.

Ao verificar que uma família tem maior risco de desenvolver câncer e doenças cardiovasculares, é possível utilizar a história familiar como um elemento de educação em saúde, de modo a levar essas pessoas a adotarem medidas que reduzam o risco, como evitar o tabagismo e realizar atividade física regular.

A história familiar pode indicar que exames preventivos sejam realizados em idade mais precoce - por exemplo, uma mulher cuja mãe tenha tido câncer de mama diagnosticado aos 45 anos deve realizar a primeira mamografia aos 35.



## 7. Quais características da história pessoal que sugerem hereditariedade?

A identificação definitiva de uma predisposição hereditária se dá pelo teste genético. No entanto, a suspeita de hereditariedade, pode ajudar os profissionais da atenção básica no cuidado a indivíduos com maior risco de câncer ou doenças cardiovasculares.

As características da história de saúde do indivíduo e de sua família é chamada de bandeira vermelha.

O Quadro 1 apresenta outras bandeiras vermelhas para encaminhamento para a avaliação de risco genético.

**Quadro 1 – Bandeiras Vermelhas para encaminhamento para avaliação de risco genético**

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>G</b> | Grupo de anormalidades congênitas - Variações anatômicas são comuns, porém, duas ou três anomalias podem indicar uma síndrome com etiologia genética.                                                                                                                                    |
| <b>e</b> | Apresentação <b>e</b> xcepcional de doenças comuns - Doença cardiovascular ou câncer em idade abaixo da observada na população; reações graves à infecção ou ao estresse metabólico; abortos recorrentes; tumores bilaterais em órgãos pares ou múltiplos tumores em um mesmo indivíduo. |
| <b>n</b> | Atraso no <b>n</b> eurodesenvolvimento ou degeneração - Atraso ou regressão no desenvolvimento em crianças ou demência em idade precoce.                                                                                                                                                 |
| <b>e</b> | Doenças <b>e</b> xcepcionais (raras) – Tumores de topografia (feocromocitoma) ou tipo histológico (carcinoma medular de tireoide); múltiplos pólipos intestinais; neurofibromas plexiformes; exostoses múltiplas.                                                                        |
| <b>s</b> | Valores laboratoriais <b>s</b> urpreendentes: alterações de exames laboratoriais podem indicar distúrbios metabólicos relacionados a uma síndrome.                                                                                                                                       |

Fonte: Beery *et al.*, 2018; Whelan *et al.*, 2004

O que podemos observar na história pessoal e familiar de saúde para identificar as bandeiras vermelhas citadas acima?

Na anamnese, o profissional de saúde precisa avaliar alguns pontos-chave.

Na Figura 11, apresentamos o acrônimo “Finar” com as questões referentes à anamnese.

**Figura 11 - Perguntas que devem ser realizadas na anamnese para identificar pacientes que podem se beneficiar se encaminhados à avaliação genética**

|           |                            |
|-----------|----------------------------|
| HISTÓRIA  | Familiar                   |
| FATORES   | idade jovem ao diagnóstico |
| CONDIÇÕES | não genéticos              |
|           | anomalias                  |
|           | raras                      |

Fonte: Elaboração própria.



## Quais características na história pessoal e familiar de saúde sugerem câncer hereditário?

O Quadro 2 apresenta as bandeiras vermelhas que sugerem câncer hereditário em uma família.

**Quadro 2 - Bandeiras vermelhas na história familiar que pode sugerir câncer hereditário**

História familiar de câncer no mesmo lado da família - o mesmo tipo de câncer diagnosticado em mais de um familiar, com pelo menos, duas gerações afetadas.

Diagnóstico em idade precoce - Diagnóstico em idade menor àquela observada na população geral. Como exemplos, podemos citar câncer de mama antes dos 50 anos e câncer colorretal antes dos 45.

Indivíduo com tumores bilaterais ou múltiplos, como uma mulher com câncer em ambas as mamas ou um indivíduo com câncer colorretal que apresenta dois tumores ao mesmo tempo.

Câncer raro, como adrenal, sarcomas e tumores ósseos em adultos.

Constelações de tumores - Associação de tumores, como história familiar de câncer de mama e ovário, de câncer de mama e na infância, de câncer de endométrio e colorretal.

Fonte: Elaboração própria.

É importante considerar que o diagnóstico definitivo se dá pela identificação de alterações genéticas no teste genético. Porém, frente à impossibilidade desse teste, a história familiar deve ser utilizada para determinar o risco de câncer e auxiliar na sugestão de medidas para reduzi-lo.

## Quais características na história pessoal e familiar de saúde sugerem doença cardiovascular hereditária?

O Quadro 3 apresenta as bandeiras vermelhas para doenças cardiovasculares hereditárias.

### Quadro 3 - Bandeiras vermelhas na história familiar que podem sugerir doença cardiovascular hereditária

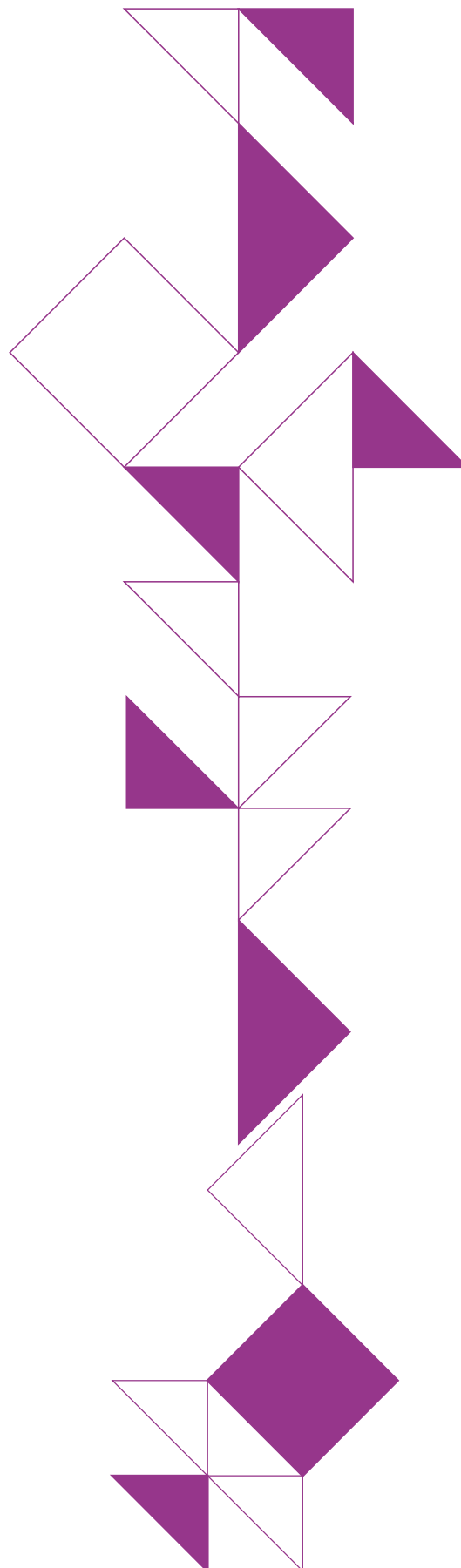
História familiar de morte súbita em um familiar jovem sem histórico pessoal de doença cardiovascular.

História familiar de palpitações, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva em idade jovem, ou parada cardíaca.

Um paciente jovem com palpitações ou síncope sem explicação.

Paciente com familiar diagnosticado com doença cardíaca hereditária.

Fonte: Elaboração própria.



## 8. Como registrar a história familiar?

Ao iniciar a coleta da história familiar, é fundamental explicar o procedimento e a utilidade dele ao paciente. Pode-se dizer que a história familiar é uma das melhores ferramentas para avaliar o risco de doenças na família, e pode ser utilizada para diagnosticar ou prevenir doenças e solicitar testes genéticos, se indicado (Bennett, 2010).

É importante que o indivíduo seja esclarecido sobre a confidencialidade dos dados. Ele deve saber que, quanto maior o número de informações obtidas, mais informativa será a história familiar para a avaliação. Recomenda-se a coleta de, no mínimo, três gerações.

Na coleta da história familiar, consideramos as definições a seguir (Bennett, 2010):

- **Consulente:** é o indivíduo que busca a avaliação médica, esteja ele saudável ou tenha alguma condição clínica. Ele é identificado no heredograma com uma seta. Se mais de uma pessoa comparecer à consulta, cada uma delas é identificada com uma seta.
- **Probando:** é o indivíduo afetado que chama a atenção médica para a investigação. Ele deve ser indicado no heredograma, uma vez que todas as relações familiares no banco de dados são atribuídas a partir do probando, que pode ou não ser um consulente.

A história familiar pode ser obtida por meio de questionários ou entrevistas presenciais ou por teleconsulta. É importante ressaltar que podem ser necessárias várias consultas até todos os dados estarem completos (Beery *et al.*, 2018; Bennett, 2010).



## Quais dados devemos coletar da história familiar quando há suspeita de doença cardiovascular hereditária?

Com o objetivo de facilitar o registro das informações, a coleta da história familiar deve seguir uma sequência. Ela é iniciada pelas informações do probando (indivíduo cuja história pessoal despertou o interesse para a investigação). Em seguida, são coletados os dados relativos aos familiares de primeiro grau do probando: pais, irmãos e filhos. Depois de coletadas as informações dos parentes de primeiro grau, coletam-se as dos de segundo grau: avós e sobrinhos. Por fim, registram-se as informações sobre os familiares de terceiro grau: primos e bisavós.

A coleta de informações deve incluir não só os membros afetados com a doença em investigação, mas também os não afetados. Isso é importante para a avaliação de risco em alguns modelos de predição de risco ou probabilidade de mutação, e para determinar os indivíduos sob risco que devem receber orientações acerca das intervenções, exames de detecção precoce e seguimento (Lashley, 1998; Loescher, 1999; Spahis, 2002).

Para uma avaliação correta, é fundamental documentar como cada indivíduo está relacionado biologicamente. Para cada grupo de irmãos no heredograma, pergunte se eles compartilham a mesma mãe e o mesmo pai.

É importante registrar para os indivíduos afetados: diagnóstico, idade ao diagnóstico e tratamentos realizados. Para os não afetados, deve ser registrado se ele apresenta algum sintoma cardíaco ou se realizou algum exame para avaliação (Miller e Hinton, 2014).

Os resultados dos exames laboratoriais e de imagem devem ser anotados, além de informações sobre cirurgias, biopsias (cardíacas ou musculares), análises moleculares e relatórios de necropsia (Bennett, 2010).

Na história familiar, devem-se investigar morte prematura (súbita ou não esperada) antes dos 50 anos que possa estar relacionada à doença cardíaca, histórico de cardiopatia hipertrófica ou dilatada; síndromes do intervalo QT longo ou outras canelopatias; síndrome de Marfan e arritmias (Maron *et al.*, s/d.).

Deve-se dar uma atenção especial a doença aterosclerótica, sobretudo em homens abaixo dos 55 anos e mulheres abaixo dos 65 (Arnett *et al.*, 2019).

Quando há história de defeito cardíaco congênito, a investigação é semelhante à de outras anomalias e deve ser considerada a exposição a agentes teratogênicos, que podem influenciar no desenvolvimento do coração.

## Quais dados devemos coletar da história familiar quando há suspeita de doença câncer hereditário?

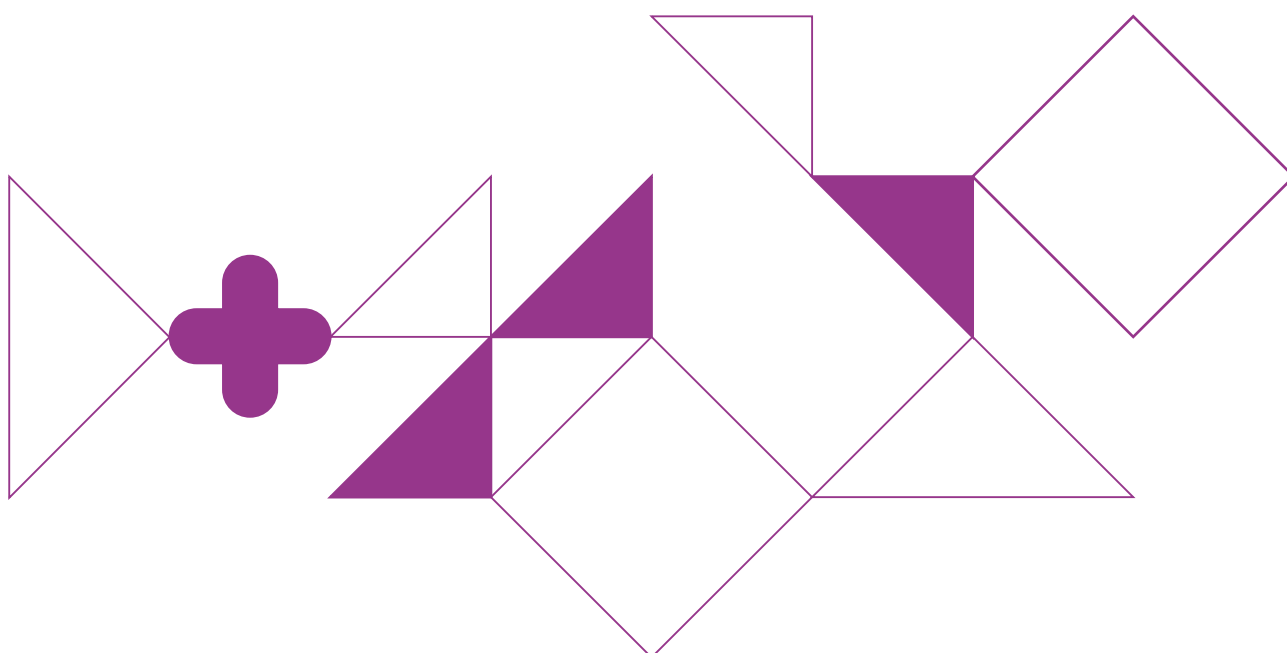
Para os indivíduos com câncer, devem ser registrados tipo de tumor - local do tumor primário, tipo histológico, presença de multifocalidade e bilateralidade –, idade ao diagnóstico, tratamento realizado - por exemplo, tipo de cirurgia –, ocorrência de câncer na infância, existência de neoplasias benignas, exposições ocupacionais e ambientais, incluindo álcool e tabaco (Bennett, 1999; Loescher, 1999).

O Quadro 4 apresenta perguntas para a investigação em oncologia.

**Quadro 4 - Questões para investigação de história pessoal e familiar de neoplasias**

|                      | Questões                                                                                                                                                         |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indivíduo com câncer | Qual é o tipo de câncer? Solicite comprovação por exame anatomopatológico.                                                                                       |
|                      | Qual era a idade ao receber o diagnóstico?                                                                                                                       |
|                      | O câncer apresentava multifocalidade ou era bilateral?                                                                                                           |
|                      | Apresentou pólipos colônicos ou gástricos?                                                                                                                       |
|                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quantos e onde?</li> <li>• Quais eram os tipos de pólipos? Solicitar relatórios endoscópicos e da patologia.</li> </ul> |
|                      | Foi exposto a carcinógenos ocupacionais?                                                                                                                         |
| Família              | Foi exposto à carcinógenos ambientais, como álcool, obesidade, tabaco ou radiação?                                                                               |
|                      | Qual seria a idade atual e qual foi a idade quando ocorreu o óbito?                                                                                              |
|                      | Qual foi a causa do óbito?                                                                                                                                       |
|                      | Há consanguinidade?                                                                                                                                              |

Fonte: Bennett, 2010.



Ainda que o câncer num membro da família seja um evento de grande impacto, o relato errôneo é uma possibilidade. É comum, por exemplo, que os pacientes relatem câncer de fígado quando, na realidade, havia metástases hepáticas, o que pode levar ao diagnóstico inadequado de uma síndrome (Bennett, 1999).

## O que pode acontecer quando se pergunta sobre a história familiar de saúde a um indivíduo?

A investigação da história familiar pode ser fonte de angústia e gerar conflito na família. As pessoas enfrentam a doença de forma única, e podem não se sentir confortáveis para compartilhar informações com a família. Além disso, conflitos familiares podem prejudicar a comunicação. Equipe do aconselhamento genético deve realizar as perguntas de forma não invasiva, avaliando as reações do paciente às questões (Bennett, 2010).

A informação genética pode ser um “esqueleto no armário”, dadas a complexidade e as implicações na família. Assim, alguns pacientes podem relutar em compartilhar informação genética por temer serem responsabilizados pela família por expor algo que todos desejavam que ficasse adormecido (Bennett, 2010).

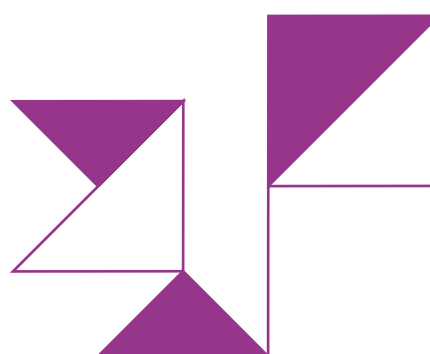
Ao questionar sobre a história de saúde ou familiar de um indivíduo, pergunta-se sobre a essência dele.

Trata-se de uma investigação que passa pela avaliação de informações de saúde consideradas sigilosas e que pode revelar o relacionamento entre os membros de uma família.

Ao iniciar a entrevista, o profissional deve fazer algumas indagações pessoais sobre a saúde do paciente e de sua família, de modo a orientar a equipe a fazer recomendações preventivas (Bennett, 2010).

É importante escolher palavras que não evoquem culpa ou estigmatização. Por exemplo, é melhor utilizar “alterada”, “modificada”, “mudada” ou “não funciona adequadamente” para descrever os genes, em vez de “mutação”, “falta de função” e “mal”. Deve-se esclarecer que o paciente e os familiares não têm ingerência sobre a transmissão de genes com variantes patogênicas.

Faça uma pergunta por vez, sem pular de um assunto para outro. Inicie com questões gerais e, depois, parta para questões mais específicas ou sensíveis. Sempre se questione se a pergunta que está fazendo trará informação benéfica ao paciente.



## 9. Como elaborar a árvore genealógica ou heredograma?

O registro descritivo da história familiar pode ser confuso e de difícil interpretação. Por isso, para a avaliação de risco, recomenda-se a construção do heredograma (pedigree), que é representação gráfica da história familiar (Bennett, 2010; Bennett *et al.*, 2008).

Ele é usado para visualizar as informações necessárias à avaliação de risco. Também é útil para reconhecer indivíduos sob risco e os relacionamentos sociais e biológicos.

Segundo Bennett *et al.*, (1999), o heredograma apresenta diversas finalidades: realizar diagnóstico médico; auxiliar na decisão sobre as estratégias de investigação; estabelecer padrão de herança; identificar indivíduos sob risco, calculando-o; determinar opções reprodutivas; distinguir entre fatores genéticos e ambientais; auxiliar em decisões médicas sobre seguimento; desenvolver relacionamento profissional-paciente; educar o paciente; e explorar a capacidade de compreensão do paciente.

Nos heredogramas com finalidade clínica, Bennett *et al.*, (2008) recomendam o registro da razão pela qual a coleta da história familiar está sendo realizada — por exemplo, avaliação de risco para câncer, variante patogênica identificada e suspeita de síndrome hereditária.

As informações essenciais a um heredograma estão apresentadas no Quadro 5.

**Quadro 5 - Informações essenciais em um heredograma**

|                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Idade (atual ou ano do nascimento)                                                                                                            |
| Idade quando houve o óbito (ou ano do óbito)                                                                                                  |
| Causa do óbito                                                                                                                                |
| História de saúde relevante (ao avaliar crianças, peso e altura ao nascimento, Escala de Apgar, gestação a termo, intercorrências no parto)   |
| Problemas de saúde com idade do diagnóstico                                                                                                   |
| Cirurgias realizadas                                                                                                                          |
| Estado: afetado ou não afetado (para isso, utiliza-se o preenchimento dos símbolos)                                                           |
| Gestações com duração e complicações (abortos, gestão ectópica, natimorto)                                                                    |
| Infertilidade ou sem prole por escolha                                                                                                        |
| País de origem e etnia dos avós maternos e paternos                                                                                           |
| Marcar um "?" se a história familiar não for conhecida ou não estiver disponível                                                              |
| Consanguinidade (anotar o grau de relacionamento ou, se não for possível, deixar implícito)                                                   |
| Primeiro nome (se apropriado para facilitar a orientação, mas é importante evitar informações que possam identificar o indivíduo diretamente) |
| Data da construção ou da atualização do heredograma                                                                                           |
| Nome da pessoa que desenhou o heredograma                                                                                                     |
| Legenda                                                                                                                                       |

Fonte: Bennett, 2010.

Para a construção do heredograma, devem ser utilizados símbolos padronizados, segundo recomendação de Bennett *et al.*, (2008). Ele pode ser feito manualmente ou com o auxílio de programas específicos.

## Como construir um heredograma?

A construção do heredograma depende da estruturação do fluxo de atendimento e da disponibilidade de tempo.

Neste curso, apresentaremos o modo de elaborá-lo. Cada profissional da atenção básica deve considerar a pertinência com base em sua realidade.

Para construí-lo, devemos sempre usar símbolos padronizados na literatura; identificá-lo conforme padronização do estudo; representar pelo menos três gerações; apontar cada indivíduo com nome e idade atual - no caso de falecidos, colocar data do óbito - incluir história de câncer ou outras doenças crônicas e a idade no momento do diagnóstico; construir legendas de fácil identificação.

Devem-se destacar as datas de confecção e de atualização do heredograma.

A história familiar é dinâmica. Em alguns casos, o heredograma inicial não indica suspeita de uma condição genética; porém, com o passar do tempo, surgem novos casos que podem esclarecer as suspeitas e guiar a conclusão da investigação molecular (Bennett, 2010).

O heredograma é parte do prontuário. Pode ser feito um desenho inicial a lápis, mas o documento a ser anexado ao prontuário deve ser à caneta (Bennett, 2010).

As informações a serem obtidas de todos os membros são ano de nascimento, cirurgias que envolvem a remoção de órgãos que pudessem estar sob risco de câncer — por exemplo, histerectomia, exames de detecção precoce, causa e idade no momento do óbito.

É importante registrar o sexo biológico de todos os indivíduos, incluindo os que não têm câncer. Um tumor pode estar, exclusivamente relacionado ao sexo – de ovário nas mulheres e de próstata nos homens, por exemplo – ou ter incidência maior num deles, como o câncer de mama, que é mais frequente em mulheres. Se a família tiver excesso de indivíduos do sexo masculino, a avaliação para suspeita de síndrome de mama-ovário hereditária deve ser feita com cautela (Bennett, 2010).

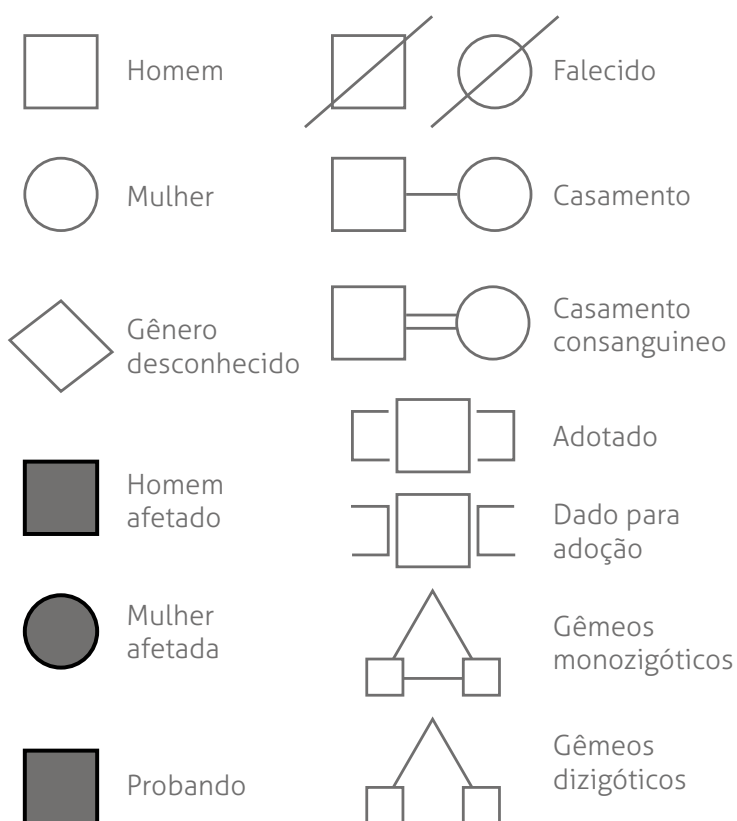


A idade no momento do óbito dos membros de uma família é igualmente importante, pois um óbito em jovens por causas não oncológicas ou cardíacas deve gerar cautela, uma vez que a pessoa pode não ter desenvolvido a doença até aquele instante (Bennett, 2010).

A avaliação de agentes ambientais e ocupacionais deve ser registrada. Um homem com câncer de pulmão aos 70 anos e que fumou durante 50 não chama a atenção. No entanto, uma mulher de 30 anos com câncer de pulmão e que nunca fumou tem um peso diferente.

Para a construção do heredograma, devem ser seguidos símbolos padronizados, como os apresentados na Figura 12.

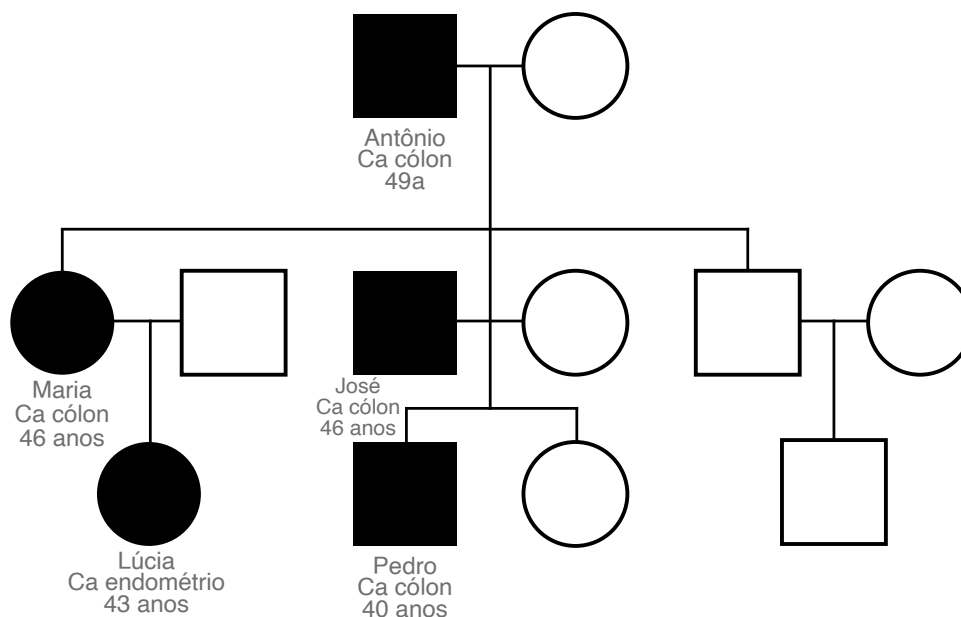
**Figura 12 - Símbolos utilizados para a confecção do heredograma**



Fonte: Adaptado de Bennett *et al.*, (1995; 2008).

Na Figura 13, temos uma família com alta suspeita de câncer colorretal. Nela, há várias bandeiras vermelhas relacionadas ao câncer: três gerações com a doença, vários tumores de intestino na família, associação entre câncer de endométrio e cólon — vista em associação com a Síndrome de Lynch, que aumenta o risco para vários tumores, como os de cólon e endométrio — e diagnóstico em idade jovem.

**Figura 13 - Exemplo de um heredograma com três gerações de uma família com Síndrome de Lynch**

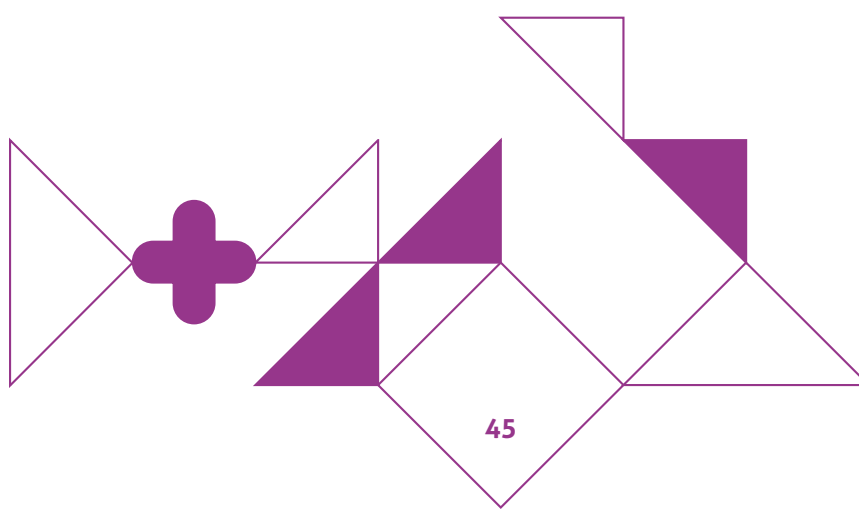


Fonte: Exemplo de um heredograma com três gerações de uma família com Síndrome de Lynch. Abaixo de cada símbolo, estão o nome do indivíduo, o tipo de tumor e a idade no momento do diagnóstico. Criado por Bennett et al. (1995; 2008).

Deve-se proceder ao heredograma, preferencialmente, numa folha de papel A4, em formato paisagem (horizontal), identificando com nome completo e data de nascimento apenas o paciente atendido pela instituição em que o heredograma foi feito. Para os demais indivíduos vivos, coloque o primeiro nome e a idade atual.

Para aqueles com neoplasias, registre a localização do tumor primário, a histologia (se disponível) e a idade do indivíduo no momento do diagnóstico (caso o probando não saiba da idade exata, deve-se colocar uma idade aproximada). Para quem tem doenças cardiovasculares, é preciso registrar o diagnóstico dessas cardiopatias e a idade do indivíduo no momento do diagnóstico (caso o probando não saiba da idade exata, deve-se colocar uma idade aproximada). Depois, é preciso conferir com o paciente se as informações estão corretas e verificar se alguma precisa ser validada.

Ao final, coloque seu nome, o número de registro do conselho profissional e a data de realização do heredograma. Caso se trate de atualização, registre essa data.



# Referências

Alberts B, Johnson A. et al. Molecular biology of the cell. 5.ed. New York: Garland Science, 2008.

Almeida CA, Barry SA. Cancer: basic Science and clinical aspects. Oxford: Wiley-Blackwell, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140(11):e596-e646.

Bennett R. The Pratical Guide to The Genetic Family History. 2.ed. John Wiley & Son, 2010

Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized Human Pedigree Nomenclature: Update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. Journal of Genetic Counseling 2008;17(5): 424–433.

Beery T, Workman ML, Eggert J. A. Genetics and Genomics: in Nursing and Health Care.2.ed. F.A. Davis Company, 2018.

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://revistapesquisa.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.

Jenkins J, Calzone KA. Establishing the essential nursing competencies for genetics and genomics. J Nurs Scholarsh. 2007;39(1):10-6. doi: 10.1111/j.1547-5069.2007.00137.x. PMID: 17393960; PMCID: PMC10461169.

Lawes, CMM; Vander, HS; Rodgers, A. Global burden of blood-pressure-related disease. Lancet; v.371,n.9623,p.1513-1518.Mai.2008. DOI: HYPERLINK "https://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)60655-8"10.1016/S0140-6736(08)60655-8

Lashley FRC. Clinical Genetics in Nursing Practice. Wiley-Liss, 1998.

Loescher LJ. The family history componente of cancer genetic risk counseling. Cancer Nurs 1999;22(1): 96–102

Maron BJ, Friedman RA, Kligfield P, Levine BD, Viskin S, Chaitman BR, Okin PM, et al. Assessment of the 12-lead electrocardiogram as a screening test for detection of cardiovascular disease in healthy general populations of young people (12-25 years of age): a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2014;64(14):1479-514.

Ministério da Saúde. Fenilcetonúria (PKU). Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saes/sangue/programanacional-da-triagem-neonatal/fenilcetonuriapku>. Acessado em 14 de janeiro de 2023.

Miller EM, Hinton RB. A pediatric approach to family history of cardiovascular disease: diagnosis, risk assessment, and management. Pediatr Clin North Am. 2014;Feb;61(1):187-205.

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://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1949\\_05\\_08\\_2020.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2020/prt1949_05_08_2020.html)>. 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-vigilancia-sanitaria/2020/10/programa-genomas-vai-ajudar-na-prevencao-e-tratamento-de-doencas-na-populacaobrasileira>>. Acessado em 01 de maio de 2022

National Human Genome Research Institute. 15 Ways Genomics Influences Our World.About Genomics. 2022.

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

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard FH.  
Thompson & Thompson genetics in medicine.  
8.ed. Filadelfia: Saunders Elsevier, 2016.

Pierce BA. Genetics: a conceptual approach.  
New York: W.H. Freeman, 2003.

PRAY L. Discovery of DNA structure and function:  
Watson and Crick. Nature Education 2008;1:1-6.

Prows C, Glass M, et al. Genomics in nursing education.  
J Nurs Scholarsh, v.37, n.3, p.196-202. 2005.

Spahis J. Human genetics: constructing a Family  
pedigree. Am.J.Nurs. 2002;102(7): 44-49.

Turnpenny P. Emery's Elements of Medical  
Genetics. 15.ed. Elsevier, 2017.

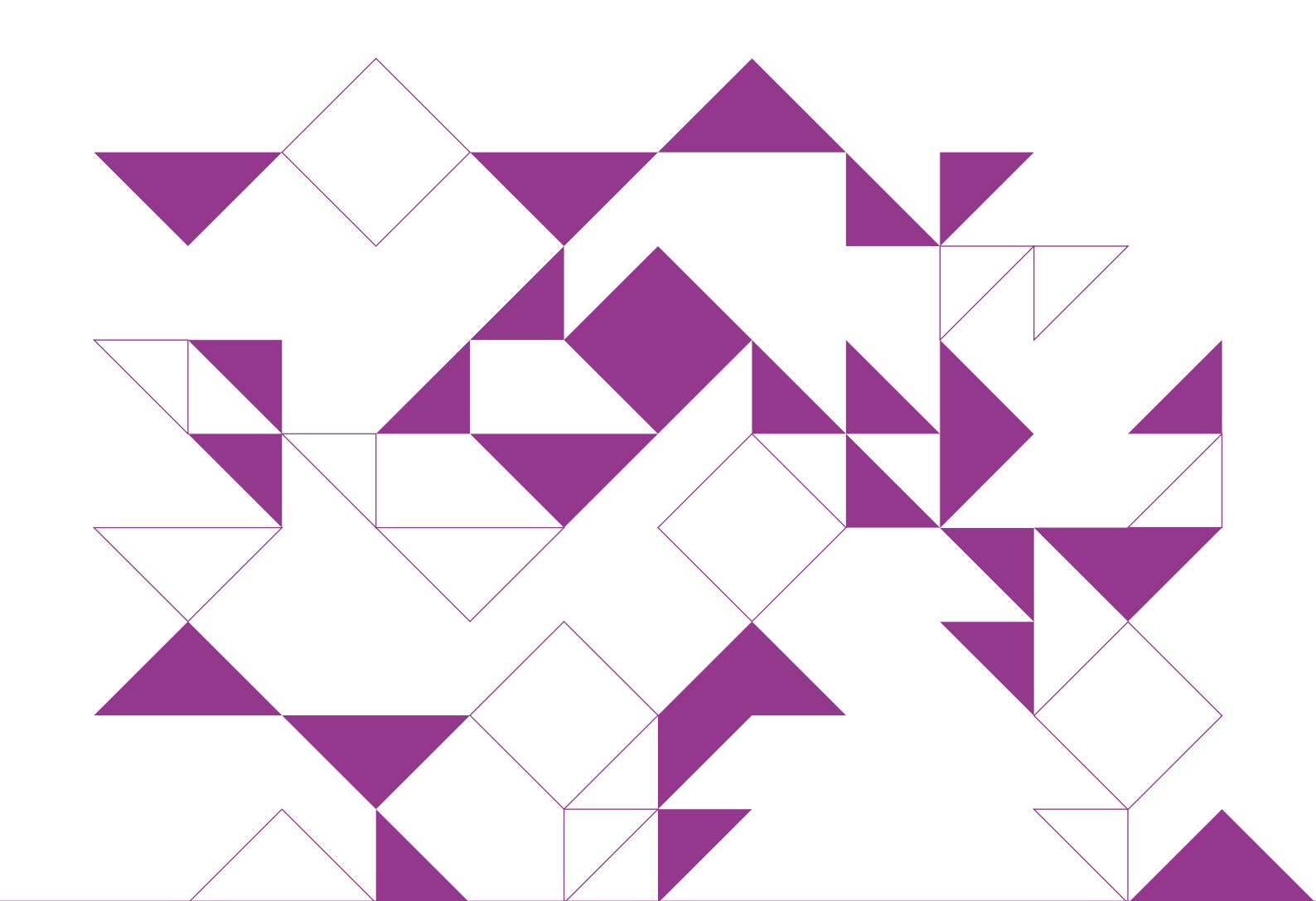
Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural  
RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human  
genome. Science. 2001;291:1304-51.

van Spronsen FJ, Blau N, Harding C, Burlina  
A, Longo N, Bosch AM. Phenylketonuria.  
Nat Ver Dis Primers 2021;7(1):36.

Whelan AJ, Ball S, Best L, Best RG, Echiverri SC,  
Ganschow P et al. Genetic red flags: clues to thinking  
genetically in primary care practice. Primary Care:  
Clinics in Office Practice 2004;31(3):497-508

WHO. Global health risks. WHO Libr Cat Data.2009.

ZELLI, V; COMPAGNONI, C; CANITTA K;et.al. Applications  
of Next Generation Sequencing to the Analysis of  
Familial Breast/Ovarian Cancer.High Throughput;  
v.10,n.1,p.1.Jan. 2020. DOI: HYPERLINK "<https://doi.org/10.3390/ht9010001>"10.3390/ht9010001



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

/bporgbr  
[bp.org.br](http://bp.org.br)