

DOI: <https://doi.org/10.58871/conbrasca.v4.43>

**A IMPORTÂNCIA DO ESTUDO GENÉTICO NO AVANÇO DA MEDICINA DE
PRECISÃO**

**THE IMPORTANCE OF THE GENETIC STUDIES IN THE ADVANCE OF
PRECISION MEDICINE**

JOÉDAN SILVA SANTOS

Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Goiás (FM – UFG),
Goiânia –GO

CAIO VICTOR CARVALHO

Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Goiás (FM – UFG),
Goiânia –GO

PEDRO EDUARDO DA COSTA GALVÃO

Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Goiás (FM – UFG),
Goiânia –GO

THIAGO VINICIUS LEMOS GONÇALVES

Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Goiás (FM – UFG),
Goiânia –GO

JÉSSICA DE ASSIS BISPO

Acadêmico(a) da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Goiás (FM – UFG),
Goiânia –GO

ÉRIKA CARVALHO DE AQUINO

Cirurgiã-dentista, Mestre em Medicina Tropical e Saúde Pública (IPTSP-UFG), Goiânia-GO

RESUMO

Objetivo: Vem se consolidando o uso de técnicas modernas para uma conduta médica mais personalizada, a denominada “Medicina de Precisão”. O objetivo deste artigo é destacar a importância dos estudos genéticos na construção de um cuidado mais individualizado. **Metodologia:** Estudo estruturado a partir de artigos extraídos das bases de dados Pubmed e Scielo utilizando descritores e critérios de elegibilidade específicos. **Resultados e Discussão:** A relevância dos estudos genéticos é evidente, pois muitas doenças representam variações moleculares com respostas distintas a tratamentos. A medicina de precisão, por meio da pesquisa genética, permite explorar mutações e direcionar a conduta clínica individualmente, possibilitando terapias personalizadas. No entanto, a infraestrutura e os custos representam obstáculos, particularmente em certas regiões. Além disso, a abordagem dos estudos genéticos deve ser prudente, devido a dilemas éticos, como discriminação com base em perfis genéticos ou vazamento de informações populacionais. **Conclusão:** Os estudos genéticos prometem um

atendimento de saúde mais focado no indivíduo e estão em plena ascensão, impulsionando a medicina de precisão, embora obstáculos como custos e questões éticas persistam.

Palavras-chave: medicina de precisão, medicina individualizada, testes de mutagenicidade, pesquisa em genética

ABSTRACT

Objective: The use of modern techniques for a more personalized medical approach, known as "Precision Medicine," has been gaining ground. The purpose of this article is to highlight the importance of genetic studies in constructing care that is more focused on the individual patient.

Methods: This is a structured study based on articles extracted from the Pubmed and Scielo databases using specific descriptors and eligibility criteria. **Results and discussion:** The relevance of genetic studies is evident, as many diseases are characterized by molecular variations that lead to distinct responses to treatments. Precision medicine, through genetic research, enables the exploration of mutations and the tailoring of clinical approaches on an individual basis, thus enabling personalized therapies. However, infrastructure and costs pose obstacles, particularly in certain countries. Additionally, the approach to genetic studies must be cautious due to ethical dilemmas, such as discrimination based on genetic profiles or the leakage of population-related information. **Conclusion:** Genetic studies hold the promise of providing more individual-focused healthcare and are on the rise, propelling the field of precision medicine, although obstacles such as costs and ethical issues persist.

Keywords: precision medicine, individualized medicine, mutagenicity tests, genetic research

1 INTRODUÇÃO

Na antiguidade, a Escola Hipocrática sugeria que a doença era resultado de um desequilíbrio nos 4 "humores" e, assim, a cada sintoma que o paciente vinha a ter, usava-se a terapia e orientação dietética para que o doente viesse a ter a sua cura, usando causa e efeito e o pragmatismo e raciocínio lógico para tal (REZENDE, 2009). Na atualidade, a medicina deixa de ser tão pragmática como na antiguidade e passa a lançar mão de métodos mais modernos de conduzir o tratamento do doente, algo que se pode chamar de medicina da precisão, principalmente com os avanços dos estudos genéticos. Sendo assim, a medicina de precisão se define como um tratamento cada vez mais individualizado do paciente em que não há um ponto de parada para o quanto se evoluiu em termos de atenção ao doente ao mesmo passo que se estratifica cada vez mais o indivíduo e criam-se terapias-alvo específicas (KONIG et al, 2017). Desse modo, este estudo se encarrega de mostrar como os avanços dos estudos genéticos e terapias gênicas foram capazes de, nos últimos anos, contribuírem para uma medicina cada vez mais precisa e focada no doente.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão de literatura. Os artigos de base para este trabalho foram selecionados por meio da base de dados do MEDLINE, via Pubmed, e da Scielo. Buscamos ampliar a pesquisa para abranger as revisões bibliográficas e áreas de atuação da medicina de precisão, tal como diagnóstico, terapêutica farmacológica individual e neoplasias. Os descritores utilizados para a pesquisa buscaram nos títulos os seguintes elementos: precision medicine AND (genetics OR DNA OR genome OR RNA OR bibliographic review OR cancer OR pharmacology OR therapeutics OR diagnosis). Data da pesquisa realizada dia 12 de agosto de 2023.

Critérios de elegibilidade

Não houve restrição em relação a data de publicação ou idioma do artigo. Os critérios de inclusão após a pesquisa foram de artigos com as seguintes características: 1) método de revisão e revisão sistemática 2) definição da medicina de precisão 3) cita o papel da genética na estratificação do paciente 4) associa a genética ao diagnóstico 5) tratamento e prognóstico individualizado de acordo com o genótipo. Excluimos os artigos de revisão cujos temas se restringiam a apenas 1 enfermidade, a exceção dos artigos de revisão sistemática. Com o intuito de sintetizar as conclusões dos diversos estudos e facilitar a compreensão global do tema.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A medicina, historicamente, tem o caráter de se apropriar dos conhecimentos científicos mais atuais para compor o arsenal diagnóstico e terapêutico usados no cuidado do paciente. Nas últimas décadas, houve grande avanço do entendimento dos aspectos genéticos envolvidos com os processos patológicos e logo foi possível vislumbrar a possibilidade de incorporar estudos genéticos na prática clínica assistencial. Nesse contexto, surgiu o conceito de “medicina personalizada” que descrevia o uso de ferramentas de estratificação e fenotipagem de cada paciente e suas doenças visando uma abordagem mais assertiva de cada caso (KONIG et al, 2017). Contudo, argumenta-se que a relação médico-paciente construída ao longo da história da medicina sempre previu a personalização do cuidado em cada caso, mesmo sem as técnicas recentes de estratificação genética dos pacientes. Dessa forma, cunhou-se o termo “medicina de precisão”, que prevê o acréscimo de amplas informações individualizadas de cada paciente – incluindo dados clínicos e de estudos genéticos e biomarcadores específicos – à tradicional relação médico-paciente (KONIG et al, 2017). Um exemplo clássico usado para exemplificar

esse conceito é o sucesso encontrado em utilizar a determinação do status de HER2 (Human Epidermal growth factor receptor - type 2) em pacientes com câncer de mama como forma de selecionar o tratamento mais efetivo para cada caso, hoje já amplamente utilizado na prática oncológica do cuidado de pacientes com câncer de mama (KONIG et al, 2017). Nesse sentido, a medicina de precisão pode ser entendida como uma forma de direcionar o tratamento para que as necessidades particulares de cada paciente sejam atendidas, baseando-se em características que vão além da clássica abordagem de sinais e sintomas, incluindo os aspectos genéticos, por exemplo. Assim, é possível identificar fatores que causam distinção de um indivíduo dos demais da mesma população e torna possível o estabelecimento da terapêutica mais eficiente para cada caso (KONIG et al, 2017).

Além do referido exemplo do tratamento de câncer de mama, os estudos genéticos e a estratificação do paciente já vêm sendo explorados para que o conceito de medicina de precisão seja aplicado em diferentes contextos, contudo sua aplicação prática destaca-se entre as doenças oncológicas. A ampliação da compreensão da biologia das neoplasias indicou que muitos tipos de câncer são na verdade grupos de variantes da doença com padrões moleculares diferentes e que apresentam respostas diferentes aos tratamentos. (HANDERSON et al, 2019). As doenças oncológicas têm sido alvo de diversos estudos sobre como aplicar o conceito de medicina de precisão para rastreio, diagnóstico, prevenção e tratamentos individualizados e efetivos (JUNIOR et al, 2022). No contexto de rastreio, destacam-se os estudos de associação genômica ampla, que consideram múltiplas variáveis, normalmente baseadas na frequência de polimorfismos de nucleotídeos únicos, permitindo que seja estabelecida uma relação entre genótipos e fenótipos específicos por meio da análise da frequência de determinadas variantes genéticas entre indivíduos que historicamente compartilham as mesmas doenças (JUNIOR et al, 2022). A combinação das informações obtidas por meio dos estudos de associação genômica ampla com outras variáveis não genéticas permite o cálculo do score de risco poligênico (PRS), utilizado para o cálculo de uma estimativa de risco genético de um indivíduo do desenvolvimento de determinada doença. Uma revisão sistemática de Junior et al avaliou o uso do PRS para aplicação de medicina de precisão em diversos tipos de câncer entre as populações multiétnicas não europeias, como a população brasileira é, por exemplo (JUNIOR et al, 2022). O estudo conclui que, embora já seja encontrado na literatura múltiplos estudos de associação genômica ampla que identificaram centenas a milhares de variantes associadas com risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, as populações não europeias são sub representadas nos estudos genômicos, prejudicando o uso de tais informações na assistência à

saúde dessa população. Além do estabelecimento do perfil de risco de cada indivíduo, a identificação de biomarcadores que permite a diferenciação entre os subtipos de cada neoplasia fornece auxílio para o processo de decisão terapêutica, de forma que cada paciente receba tratamento e informação prognóstica adequados ao seu perfil molecular. (HANDERSON et al, 2019). Esse processo de identificação de biomarcadores vem alcançando níveis crescentes de complexidade e inclui tecnologias como o sequenciamento de nova geração, sequenciamento do genoma completo e uso de plataformas de bioinformática para interpretação dos dados.

Nesse contexto, o estudo genético já é uma realidade de aplicação da medicina de precisão, já que a pesquisa e identificação de mutações específicas direciona a decisão terapêutica em diversas doenças, especialmente as oncológicas. Como exemplo podemos citar a pesquisa de mutações no gene do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) para determinar o quão efetivo será o uso de inibidores de tirosina quinase no tratamento de câncer de pulmão do tipo carcinoma de não pequenas células (KRIS et al, 2014) e a pesquisa de mutações no gene BRAF, sobretudo a mutação V600E, para direcionamento do tratamento de melanoma, uma vez que a presença dessa mutação permite o uso de terapias direcionadas com inibidores de BRAF (WHELLBROCK; HURLSTONE, 2010). Esses exemplos, dentre outros já em aplicação clínica atualmente, mostram o potencial que esse tipo de abordagem apresenta.

Embora a medicina de precisão em oncologia seja amplamente estudada, ainda existem limitações a sua ampla aplicação. É importante destacar que os tumores apresentam uma heterogeneidade muito grande, mesmo dentro de uma mesma neoplasia, o que dificulta o diagnóstico de genótipo para guiar a terapêutica (XIA et al, 2019). Além disso, a patogênese neoplásica é um processo muito dinâmico, com mutações que vão se acumulando nas rápidas replicações do material genético tumoral, causando instabilidades cromossômicas, instabilidade de microssatélites e modificações epigenéticas que mudam o comportamento biológico das neoplasias (XIA et al, 2019). Dessa forma, é difícil o estabelecimento de modelos pré-clínicos que direcionam a terapêutica para uma doença em constante mudança.

Atribui-se ao sir. William Osler uma frase que diz: "se fosse não fosse pela variabilidade entre os indivíduos, a medicina seria uma ciência, não uma arte". Essa frase ilustra uma das grandes barreiras enfrentadas na prática médica, que é a grande variabilidade entre os indivíduos, desde a apresentação clínica das doenças até a resposta às terapêuticas propostas. Nesse sentido, a medicina de precisão se propõe a acrescentar ferramentas que tornam a

individualização do cuidado ainda mais precisa e assertiva (PENA; TARAZONA-SANTOS, 2022).

A evolução exponencial da genômica, complementada por novas tecnologias, como o sequenciamento de nova geração, se apresentou com potencial revolucionário na prática clínica. A capacidade de sequenciar tumores em nível genômico proporcionou uma compreensão ampliada das anomalias genéticas subjacentes aos processos patológicos do desenvolvimento neoplásico (XU et al, 2022). Essa caracterização molecular já possui hoje um papel central na prática clínica, por permitir uma categorização não apenas pela histologia, mas também pelo perfil genético, conseqüentemente permitindo que sejam instauradas intervenções terapêuticas cada vez mais direcionadas e precisas. Por essas vantagens, estudos genéticos já são hoje parte importante da prática clínica em diversas doenças, como câncer de mama, pulmão e melanoma, como já citado anteriormente (WELLBROCK; HURLSTONE, 2010) (LONG et al, 2011). Além da terapêutica, a medicina de precisão também amplia a capacidade de praticar prevenção e rastreio de neoplasias. A análise genômica se mostrou capaz de realizar identificação de indivíduos com predisposições genéticas e fatores de riscos a determinadas condições, o que abre portas para estratégias de prevenção e vigilância personalizadas, visando minimizar os riscos de desenvolvimento da doença (JUNIOR et al, 2022).

A incorporação da análise genômica na prática assistencial, embora represente uma parte fundamental para a realização da medicina de precisão, vem acompanhada de um conjunto de desafios que restringem sua adoção em larga escala. O universo da genética humana é extremamente vasto, exigindo uma constante atualização de conhecimento (XIA et al, 2019). Um dos maiores obstáculos é justamente a interpretação dos dados genômicos, já que enquanto mutações em determinados genes estão bem caracterizadas em termos de suas implicações clínicas, inúmeras variantes de significado incerto são identificadas, dificultando a aplicação dessas informações na prática (NESS, 2015). A diferenciação entre mutações patogênicas, benignas e aquelas cujo significado clínico é complexo e demanda um refinamento contínuo das bases de dados genéticas e uma integração robusta com dados clínicos.

O uso da análise genômica na medicina de precisão também apresenta barreiras econômicas a serem vencidas. A infraestrutura e os custos associados ao sequenciamento genômico e à interpretação de dados permanecem tornando o seu uso inviável em muitas regiões do mundo, sobretudo em países em desenvolvimento (JUNIOR et al, 2022). A democratização do acesso à genômica clínica é fundamental para garantir que os avanços nesta

área beneficiem pacientes globalmente e não apenas em centros especializados ou regiões economicamente privilegiadas. Por fim, destaca-se que questões éticas e de privacidade também são tópicos que devem ser discutidos para que o estudo genético seja mais amplamente utilizado na prática. O manejo e armazenamento de informações genéticas, intrinsecamente pessoais, levantam dilemas sobre consentimento informado, compartilhamento de dados e potencial discriminação com base em predisposições genéticas (MATRANA; CAMPBELL, 2020). Dessa forma, o uso de dados genômicos, embora apresente todos os benefícios descritos anteriormente, demanda uma abordagem ética cuidadosa para garantir que os benefícios não comprometam a autonomia e a justiça dos pacientes.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina de precisão tem se mostrado um caminho promissor para um cuidado em saúde mais assertivo e individualizado, adaptado às particularidades genotípicas e fenotípicas do paciente, especialmente no manejo de neoplasias. Ainda que esse campo lide com limitações, como a baixa representação de populações não europeias nos estudos genéticos, a dificuldade em se interpretar a significância dos achados genômicos e o alto custo dessas técnicas, o cenário atual aponta para um grande crescimento de sua aplicação na rotina hospitalar. Entretanto, o desenvolvimento e uso adequado dessas técnicas deve envolver cuidadosas reflexões bioéticas, buscando sempre o bem estar e o consentimento informado do paciente e afastar a possibilidade da discriminação baseada em características fenotípicas.

REFERÊNCIAS

- HENDERSON, R. et al. Molecular biomarkers and precision medicine in colorectal cancer: a systematic review of health economic analyses. **Oncotarget**, v. 10, n. 36, p. 3408–3423, 21 maio 2019.
- JUNIOR, H. L. R. et al. Role of Polygenic Risk Score in Cancer Precision Medicine of Non-European Populations: A Systematic Review. **Current Oncology**, v. 29, n. 8, p. 5517–5530, 4 ago. 2022.
- KÖNIG, I. R. et al. What is precision medicine? **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 4, p. 1700391, 19 out. 2017.
- KRIS, M. G. et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. **JAMA**, v. 311, n. 19, p. 1998, 21 maio 2014.
- LONG, G. V. et al. Prognostic and Clinicopathologic Associations of Oncogenic *BRAF* in Metastatic Melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 10, p. 1239–1246, 1 abr. 2011.

MATRANA, M. R.; CAMPBELL, B. Precision Medicine and the Institutional Review Board: Ethics and the Genome. **Ochsner Journal**, v. 20, n. 1, p. 98–103, 3 abr. 2020.

PENA, S. D. J.; TARAZONA-SANTOS, E. Clinical genomics and precision medicine. **Genetics and Molecular Biology**, v. 45, n. 3, 2022.

REZENDE, J. Dos Quatro Humores às Quatro Bases. In: **À sombra do plátano: crônicas de história da medicina**. São Paulo: Editora Unifesp, 2009, pp. 49-53.

VAN NESS, B. Applications and limitations in translating genomics to clinical practice. **Translational Research**, v. 168, p. 1–5, fev. 2016.

WELLBROCK, C.; HURLSTONE, A. BRAF as therapeutic target in melanoma. **Biochemical Pharmacology**, v. 80, n. 5, p. 561–567, set. 2010.

XIA, X. et al. Organoid technology in cancer precision medicine. **Cancer Letters**, v. 457, p. 20–27, ago. 2019.

XU, H. et al. Tumor organoids: applications in cancer modeling and potentials in precision medicine. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 15, n. 1, p. 58, 12 dez. 2022.