



Contributos sobre a Estratégia Nacional para a Medicina Genómica

Elaborados pela Direção da SPGH em Agosto de 2023

(Peter Jordan e José Carlos Ferreira, com os contributos de Lina Ramos e Carla Oliveira)

1) NA SUA OPINIÃO, QUAIS OS POTENCIAIS BENEFÍCIOS E DESAFIOS DA UTILIZAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA EM PORTUGAL?

POTENCIAIS BENEFÍCIOS

1. Na prática clínica corrente:

Melhor diagnóstico e decisão terapêutica em doenças genéticas, quer as da linha germinal, quer as somáticas, como o cancro, em várias etapas da vida.

Possibilidade de intervenções terapêuticas dirigidas e com menos riscos e menos efeitos secundários de acordo com especificidades individuais no efeito e metabolismo de fármacos - farmacogenética.

2. Na prevenção de doença:

Potencial para estender à população a possibilidade de identificar, de forma pré-sintomática, indivíduos com variantes genómicas que resultem em elevada probabilidade de virem a desenvolver doenças genéticas raras, monogénicas, de aparecimento tardio para as quais possam existir intervenções de redução de risco que atrasam ou minimizam as respetivas consequências (testes preditivos e programas de promoção de saúde personalizados).

Possibilidade de melhoria das capacidades preditivas para o desenvolvimento de doenças comuns e multifatoriais, para as quais se possam vir a desenvolver intervenções que também resultem no atrasar da expressão clínica dessas doenças e/ou redução de algumas das suas consequências. Esta possibilidade permitiria assim melhorar a prevenção ou o prognóstico de doenças, e a promoção de saúde de forma personalizada.

3. No controlo autónomo, opcional e voluntário de riscos reprodutivos:

Possibilidade de alargar a capacidade de identificação de casais com risco reprodutivo para doenças recessivas através do rastreio pré-concepcional alargado de heterozigotos para mutações patogénicas.

Esta capacidade permitirá uma melhor resposta aos casais interessados nessa informação, para melhor poderem controlar os seus riscos reprodutivos.

4. No planeamento estratégico do SNS:

Um mapeamento das mutações causadoras ou promotoras de doenças na população portuguesa, incluindo a identificação de novas variantes fundadoras da população, poderia permitir um planeamento económico de recursos humanos, tecnologia, e infra-estruturas, adequado às doenças de origem genética mais prevalentes e respetivas necessidades do país.

DESAFIOS:

Demonstração da utilidade clínica das intervenções acima referidas.

Demonstração de custo-efetividade no imediato, uma vez que o maior impacto terá que ser medido a longo prazo.

Educar os profissionais de saúde e o público para o uso correto das intervenções utilizadas em medicina genómica.

Ratio de profissionais de saúde vs doentes/intervenções é atualmente muito baixo para as necessidades de implementação da Medicina Genómica. Por exemplo, é necessário criar e/ou consolidar as carreiras de “Enfermeiro(a) de Genética” e “Aconselhador Genético”.

Distribuição dos recursos existentes, de forma equitativa, pelo país.

Preço dos testes genéticos e outras abordagens na Medicina Genómica é elevado pelo que será necessário o controlo do respetivo mercado.

2) ESTARÃO OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE, OS DECISORES POLÍTICOS E OS CIDADÃOS PREPARADOS PARA UMA APLICAÇÃO MASSIVA DA MEDICINA GENÓMICA NA PRÁTICA CLÍNICA EM PORTUGAL?

Não; se realmente for demonstrada a utilidade clínica nas intervenções do âmbito da medicina genómica e a custo-efetividade, quer no diagnóstico, quer na prevenção secundária ou terciária, existe ainda muita iliteracia sobre a linguagem deste tipo de intervenções, não só entre o público leigo, incluindo os decisores políticos, mas também entre os profissionais de saúde, o que pode resultar num uso demasiado limitado ou até excessivo de pedidos de testes genéticos. Mas um dos grupos profissionais onde a iliteracia na medicina genómica poderá ter efeitos mais gravosos para o desenvolvimento da medicina genómica é o dos gestores e administradores de unidades de saúde, sobretudo de hospitais com departamentos de genética. De forma geralmente pouco apreciada, é notória a falta de sensibilidade e entendimento, por parte destas entidades, do trabalho de bastidores envolvido na seleção dos testes genómicos indicados em cada situação clínica. Os decisores políticos têm que ver a Medicina Genómica como um benefício a curto, médio e longo prazo. Por isso é essencial que sejam preparados materiais de discussão com números e estatísticas que permitam demonstrar de forma relativamente simples as vantagens da aplicação desta estratégia.

Os cidadãos serão tão mais recetivos à Medicina Genómica quanto melhor lhe forem explicadas as suas vantagens, por isso a questão é educar os educadores, isto é, as componentes da medicina genómica deveriam fazer parte nos manuais escolares de Ciências, Biologia, e Filosofia e Psicologia.

As potenciais ameaças e barreiras incluindo discussão de benefícios e riscos que a medicina genómica apresenta devem ser explicadas a profissionais de saúde, decisores políticos e população em geral de forma a aumentar a confiança nos processos e os benefícios para cada um e para o país.

A regulamentação pelas autoridades de saúde é imprescindível.

A medicina genómica é aplicada diariamente nos serviços de genética médica e outros, pelo que ela está já no terreno, mas tem pouca visibilidade. O importante é a preparação dos profissionais para o seu uso sistemático, a interpretação dos resultados e o uso destes no estabelecimento da relação fenótipo/genótipo. Mais uma vez, a exiguidade de profissionais com a especialidade de genética médica dificulta a formação de equipas multidisciplinares nos cuidados de saúde.

A criação e/ou consolidação de centros de referência e processos de referência nas áreas afins à Medicina Genómica é essencial para prestar cuidados adequados e combater as iniquidades geográficas e sociais.

3) QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS DESAFIOS QUE OS PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE ENFRENTAM PARA GARANTIR QUE OS TESTES GENÓMICOS, E A SUA INTERPRETAÇÃO, SÃO UTILIZADOS DE UMA FORMA RESPONSÁVEL E ÉTICA?

Recursos humanos

Atualmente os recursos humanos adequadamente habilitados quer para a interpretação de dados genómicos estão limitados, quer para a educação dos profissionais de saúde ou do público geral.

Para a utilização responsável e ética dos testes genómicos é imprescindível o consentimento informado dos potenciais beneficiários dos mesmos, bem como a explicação dos resultados e do seu potencial significado na saúde das pessoas e no planeamento das respetivas famílias, e no dos outros membros da família. Para isso é necessária a criação de uma profissão já há muito reconhecida noutros países que é a de aconselhadores genéticos; estes são profissionais cujo treino é mais curto que o dos especialistas em genética e que os habilita a desempenhar este papel de informadores para o consentimento e o de transmissão e explicação dos resultados. O assegurar essas práticas por um número alargado destes profissionais, libertaria os profissionais mais qualificados - médicos geneticistas – para procedimentos mais complexos como a avaliação das situações em que as intervenções possam ter utilidade clínica, para a criação de normas e orientações e para a integração nas equipas responsáveis pela interpretação dos resultados dos testes genómicos.

Avaliação da produção nos cuidados de saúde

Para a implementação da medicina genómica, será necessário adaptar as métricas usadas na gestão de unidades prestadoras de cuidados de saúde, para medir a produção dessas unidades. Essas métricas – número de consultas, de cirurgias, de exames, etc. - são relativamente arcaicas e não são compatíveis com a prática da medicina genómica. Existe muito trabalho de bastidores nesta prática que não é mensurável por este tipo de métricas correntemente usadas. Já brevemente a florado na

resposta à pergunta 2, este será, sem dúvida, um dos desafios na implementação de processos de medicina genómica, quer no âmbito do SNS quer no da prática privada.

Regulamentação dos laboratórios

Outro desafio é a regulamentação da medicina genómica ao nível dos laboratórios de análise molecular. É essencial aferir a qualidade dos profissionais, das abordagens técnicas, dos resultados e dos relatórios dos testes genéticos e definir a qualidade mínima aceitável e a informação essencial que os relatórios devem conter. É ainda essencial que a comunicação entre os prestadores de cuidados de saúde e os laboratórios seja estreita e bidirecional para que os resultados sejam claros e clarificáveis em tempo útil. Idealmente, os laboratórios devem estar certificados e acreditados, e os seus profissionais certificados e/ou especializados na área dos testes genéticos.

Pedidos de testes genéticos por profissionais não-especializados

O médico ou profissional de saúde que pretende realizar um teste genómico deve possuir a literacia adequada e conhecer o que poderá constar no relatório com o resultado do teste, e previamente assegurar se o utente pretende conhecer apenas variantes relacionadas com a doença atual em estudo ou achados incidentais (prévio à realização do teste).

Além disso, esse profissional precisa conhecer bem as situações em que deve, e as em que não deve propor um teste genético, bem como comunicar adequadamente o resultado do mesmo; assim, deve evitar propor um teste ou apresentar um resultado cujo resultado não sabe interpretar. Estes aspetos assentam na ética e responsabilidade dos profissionais de saúde.

Pacientes

De forma rotineira e conforme já praticado nos serviços de genética médica, os pacientes terão de ser informados, antes de realizar um teste genético, sobre o contexto e as implicações de um resultado positivo no teste, as nuances associadas às limitações dos vários testes, assim como as suas vantagens e desvantagens. Deverá ainda ser dada a oportunidade ao paciente para expressar, de forma livre e não dirigida, que tipo de informações obtidas a partir da análise dos testes genómicos pretende receber. É importante que os pacientes possam perceber que têm o direito a não saber (como é o caso de testes desta natureza em menores). A decisão dos pacientes sobre estes aspetos tem de ser salvaguardada normalmente através do recurso ao processo geralmente denominado como consentimento informado. Finalmente deve ser garantida a confidencialidade e os direitos sociais e de saúde (emprego, seguros, seguimento médico, ajuda nos aspetos reprodutivos e outros), independentemente dos resultados.

4) QUAIS SÃO OS PRINCIPAIS DESAFIOS PARA O ESTABELECIMENTO DE UMA GOVERNANÇA DE DADOS EFICAZ PARA A IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA?

É imprescindível o desenvolvimento de um sistema informático de registo centralizado e nacional, incluindo o respetivo suporte legislativo, a criação de regras claras sobre que dados deverão ser integrados nesse sistema, que dados deverão ser acessíveis, e em que condições, aos utilizadores, e qual o destino de dados genómicos, quer os comunicados, de utilidade clínica, quer os excedentes.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE GENÉTICA HUMANA

No que diz respeito ao uso de dados genómicos para investigação deverá existir um conselho científico e ético que avalie propostas de investigação que pretendam usar os dados genómicos e clínicos, assim como a relevância dos resultados no contexto da Medicina genómica.

5) NA SUA VISÃO, QUAIS OS PRINCIPAIS STAKEHOLDERS A CONTRIBUIR PARA A MEDICINA GENÓMICA EM PORTUGAL ATUALMENTE?

Os principais *stakeholders* no âmbito da medicina genómica são:

Pessoas singulares:

- Médicos geneticistas, enfermeiros genéticos e aconselheiros genéticos (uma vez reconhecidas estas profissões) dos serviços ou consultas em hospitais;
- Profissionais dos laboratórios que realizam os testes genéticos, bioinformáticos que analisam os dados genéticos, e técnicos especialistas em interpretação de dados genómicos;
- Investigadores envolvidos em projetos no âmbito da medicina genómica e em genética humana;
- Profissionais da indústria envolvida na produção e no desenvolvimento da tecnologia a usar em testes genéticos.

Instituições

- Colégio da especialidade de genética médica da ordem dos médicos;
- Colégio de Biologia Humana e Saúde;
- Colégio de Biotecnologia;
- Serviços de Genética Médica dos hospitais públicos e privados;
- Laboratórios, públicos ou privados, licenciados e acreditados para a realização de testes genéticos com orientação de especialistas em genética laboratorial ou médica;
- Sociedades profissionais como a Sociedade Portuguesa de Genética Humana (SPGH) que inclui, entre os seus membros, profissionais das áreas afins à genética humana;
- Serviços partilhados do ministério da saúde (SPMS);
- Empresas que desenvolvam tecnologia, reagentes e/ou equipamento fundamental para executar testes genéticos;
- Faculdades de Medicina, de Ciências e Tecnologia e de áreas afins no sentido de melhorarem e/ou criarem unidades curriculares e programas de Pós-Graduação, Mestrado e Doutoramento na área da Medicina Genómica e da Genética Humana;
- Ministério de Educação para incluir os conceitos sobre a medicina genómica nos manuais escolares de Ciências, de Biologia, de Filosofia e Psicologia;
- Associações de doentes com síndromes genéticas.

6) DE QUE FORMA A CONSTITUIÇÃO DO ESPAÇO EUROPEU DE DADOS DE SAÚDE VAI INFLUENCIAR A GOVERNANÇA DE DADOS GENÓMICOS E DE SAÚDE EM PORTUGAL? CONSIDERA QUE PODERÁ TRAZER DESAFIOS ADICIONAIS À COORDENAÇÃO ENTRE AS VÁRIAS PARTES INTERESSADAS, INCLUINDO O SETOR PRIVADO E SOCIAL DA SAÚDE OU A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA?

A governança de dados genómicos e de saúde em Portugal vai ter de seguir um esquema compatível com os restantes países da União Europeia (EU) e não deve distinguir entre dados do setor público ou privado. Para isso, é possível que a legislação portuguesa que regula a proteção de dados e a privacidade dos cidadãos, bem como, provavelmente, a de outros países da UE, tenha de vir a ser adaptada para que essa compatibilidade seja possível.

A partilha de dados genómicos não é matéria consensual. Alguns países europeus estão apreensivos com esta partilha e outros não concordam com ela. No entanto, a plataforma onde são registados deve ser a mesma a usar pelos países aderentes. O direito à escolha pela confidencialidade por parte dos cidadãos ou pacientes deve estar assegurada, implicando terem a possibilidade de optar pela não-partilha.

Deve haver cautela com as alterações das leis relacionadas com os dados genómicos, pois não podem atropelar as escolhas do indivíduo, a constituição portuguesa e a regulamentação europeia.

7) ESTÁ FAMILIARIZADO COM OS MODELOS DE GESTÃO DE DADOS GENÓMICOS A NÍVEL EUROPEU? OS MODELOS EXISTENTES (GDI, EHDS) PERMITEM RESPONDER ÀS NECESSIDADES PORTUGUESAS? E AOS CONTEXTOS DE REDES MULTI-INSTITUCIONAIS NACIONAIS OU TRANSFRONTEIRIÇAS?

Com base na experiência com modelos semelhantes, ainda “embrionários”, como o ELIXIR, é possível que sejam necessárias adaptações legislativas e regulamentação específica para a integração e partilha compatível, dos dados de saúde portugueses em geral, e dos genómicos em particular.

8) DE QUE FORMA SE PODEM SUPERAR OS ATUAIS DESAFIOS DE INTEROPERABILIDADE E DE PARTILHA DE DADOS PARA A IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA NO SISTEMA DE SAÚDE PORTUGUÊS?

Criação de um sistema informático de registo nacional novo, único e independente dos atuais, preparado minimamente para acolher informação sobre os pacientes, orientados para a medicina genómica e para os dados que resultam dos testes genómicos, em articulação com os outros países da EU.

A nível europeu, nomeadamente no seio das European Reference Networks (ERNs) (ver abaixo mais detalhes sobre estas redes), está em franco desenvolvimento uma plataforma que deverá ser integrada pelos países. Têm sido os aspetos éticos e de proteção da confidencialidade dos cidadãos que tem atrasado o processo. Alguns serviços hospitalares, criaram ou estão a criar um sistema de registo para integrar nas plataformas nacionais, mas não deixam de ser rudimentares, apesar de cumprirem a lei em vigor e as normas europeias sobre informação genómica.

9) QUAIS SÃO AS IMPLICAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DE DADOS GENÓMICOS PARA A INVESTIGAÇÃO CLÍNICA E COMO PODEM ESTES FOMENTAR AS SINERGIAS ENTRE INVESTIGAÇÃO E PRÁTICA CLÍNICA?

Exemplos dessas implicações serão:

1 - Melhor correlação entre fenótipos e genótipos, sendo particularmente relevante, para esse fim, a experiência dos geneticistas clínicos na análise detalhada dos fenótipos, e a experiência dos cientistas na análise detalhada dos genótipos.

2 – Continuação do desenvolvimento da farmacogenómica com demonstração da utilidade clínica do entendimento molecular das reações farmacológicas adversas.

3 – Possibilidade de melhor caracterização dos mecanismos na base de doenças raras ou comuns que, apesar de expressão semelhante em diferentes indivíduos, podem ter bases moleculares distintas; essas diferenças podem explicar a variação individual nas respostas à mesma intervenção e podem ser a base para intervenções terapêuticas específicas de cada paciente, dirigidas mais ao mecanismo molecular na sua base do que aos fenótipos definidores do diagnóstico.

Sendo inegável que a investigação genómica é necessária e que esta necessita a partilha de dados genómicos entre instituições nacionais e internacionais, é importante salientar que os dados genómicos são pertença dos pacientes e objeto das leis de proteção da privacidade. Daí que qualquer utilização e partilha de dados genómicos e fenotípicos tem que ser precedida da autorização do indivíduo, e de aprovação por uma comissão de ética creditada para a avaliação de projetos de investigação.

10) COMO PODEM SER INTEGRADOS OS CIRCUITOS DE PEDIDO, RECOLHA DE AMOSTRA, SEQUENCIAÇÃO E ANÁLISES (PRIMÁRIAS E DE ESPECIALIDADE) A NÍVEL HOSPITALAR E NACIONAL?

Deverão ser criadas regras para um circuito com as seguintes componentes:

- 1) Os testes genéticos são pedidos por clínicos ou equipas multidisciplinares que justifiquem a razão clínica para solicitar o teste – podem ou não envolver médicos geneticistas, mas é essencial que os médicos geneticistas estejam envolvidos nas normas de prescrição e/ou na validação de pedidos de testes genéticos;
- 2) Os laboratórios e profissionais acreditados e certificados (geneticistas moleculares e bioinformáticos) devem executar, analisar e reportar os resultados dos testes genéticos de forma standardizada;
- 3) No caso de haver falta de capacidade instalada ou conhecimento de certos testes genéticos, em laboratórios hospitalares ou aprovados, podem fazer-se protocolos com entidades externas competentes (académicas e não académicas) para obter resultados de análises mais específicas e/ou complexas;
- 4) Os resultados dos testes genéticos devem ser reportados ao médico/equipa que prescreveu o teste e ser armazenados no hospital no processo do doente;

- 5) Em paralelo, os dados clínicos e genéticos brutos e processados devem migrar e ser geridos centralmente numa infraestrutura para o efeito (SPMS?), para poderem ser acedidos pelo hospital que pediu o teste ou outros que sigam o mesmo doente no sentido de responder a questões clínicas relevantes, sem necessidade de pedir novo teste;
- 6) Porque os resultados dos estudos genómicos podem resultar na necessidade de se investigarem novas hipóteses, é importante envolver, nesses circuitos, instituições ou grupos de investigação relevantes na área clínica. Os resultados das investigações, por sua vez, podem alimentar, de forma retroativa, o processo de interpretação dos dados. Assim, é necessário incorporar, nestes circuitos, a revisão periódica dos resultados dos testes genéticos;
- 7) Para que os dados genómicos sejam usados também em benefício da investigação científica, sem que haja benefício imediato para os doentes, deverá existir um conselho científico e ético que avalie propostas de investigação que pretendam usar os dados genómicos e clínicos, assim como a relevância dos resultados no contexto da Medicina genómica. Após parecer positivo deste conselho científico e ético, os projetos poderão ser aprovados. Deve ser pensada a forma de incorporar dados relevantes de investigação nos registos do doente consultados pelos serviços clínicos, ao mesmo tempo que deve ser pensada a forma de alimentar os projetos de investigação com dados clínicos agregados e/ou pseudo-anonimizados.

Idealmente, na definição e caracterização dessas regras deverão ser envolvidos Geneticistas clínicos e laboratoriais, profissionais dos laboratórios que ofereçam testes genéticos e que reportem os seus resultados, Bioinformáticos, Gestores de dados, profissionais da indústria produtora de equipamentos e reagentes relacionados com a medicina Genómica. Do ponto de vista da Gestão no hospital, deverão ser consultados sobre o desenho dos circuitos, os gestores hospitalares, os diretores clínicos, as comissões de ética dos hospitais, os serviços financeiros, de qualidade, de sistemas e tecnologias de informação e o de aprovisionamento (entre outros) no sentido de criar um ambiente favorável nos hospitais que permita a articulação interna e integração no circuito da medicina genómica.

11) COMO PODEM OS PRESTADORES DE CUIDADOS DE SAÚDE ASSEGURAR QUE ESTÃO A UTILIZAR PADRÕES E PROTOCOLOS ADEQUADOS PARA GARANTIR A QUALIDADE DOS RESULTADOS DOS TESTES GENÓMICOS? QUAL O POTENCIAL PAPEL DE SAND BOXES PARA TESTAR AVALIAR E POTENCIALMENTE CERTIFICAR MÉTODOS DE ANÁLISE?

Esta é uma discussão que está diretamente relacionada com a regulação do desenvolvimento, *in house*, de "in vitro diagnostic devices". Terão de ser estabelecidos critérios para se poderem certificar testes laboratoriais baseados na sequenciação genómica, já que muitos desses testes terão uma grande variedade na sua configuração, capacidade diagnóstica, entre diferentes laboratórios. É importante que os laboratórios que os disponibilizam, possam explicar qual o tipo de variação genómica que os seus testes têm capacidade de detetar e quais não são detetados, qual a validade analítica e clínica de cada teste. Amostras com variações conhecidas e sequências também bem caracterizadas podem ser utilizadas para avaliar, respetivamente, as capacidades de deteção dos

testes desenvolvidos em laboratórios, e as capacidades de interpretação dos resultados da sequenciação em estudos de benchmarking.

Assim, entidades reguladoras são necessárias para definir as formas de controle de qualidade bem como a informação técnica que deverá constar dos relatórios dos testes genéticos, e a linguagem em que essa informação deverá ser veiculada para que os recetores dos resultados possam perceber as limitações dos referidos testes e possam comparar com outros testes de outros laboratórios de forma a poderem optar por aquele que melhor responderá às questões que se levantem da avaliação clínica dos pacientes. Existem modelos já em uso que podem ser adaptados aos testes genéticos.

12) EM MATÉRIA DE GESTÃO DE DADOS DE SAÚDE E GENÓMICOS, QUAIS SÃO AS TRÊS INSTITUIÇÕES COM QUEM MAIS COLABORA NESTA MATÉRIA? PARA ALÉM DESSAS, QUE OUTRAS INSTITUIÇÕES CONSIDERA RELEVANTES INTEGRAREM O MODELO DE GOVERNANÇA DE DADOS DE SAÚDE E GENÓMICOS DO SISTEMA DE SAÚDE PORTUGUÊS?

Importante é envolver entidades que sejam capazes de pensar e promover a interoperabilidade entre todos os envolvidos no circuito, de modo a contrariar a redundância de pedidos de testes equivalentes e permitir que o resultado do teste esteja acessível ao hospital ou serviço de saúde que trata um doente em momentos diferentes da sua vida.

1. Hospitais, especialmente os universitários ou ligados a institutos de investigação, dado que têm acesso facilitado aos processos de investigação frequentemente necessários para esclarecer resultados de testes genéticos;
2. Laboratórios públicos e privados fornecedores de testes genéticos;
3. SPMS e DGS: as instituições que deverão integrar o modelo de governança de dados de saúde e genómicos do sistema de saúde português deverão ser não só o SPMS e a DGS, mas também entidades, já existentes ou a criar, que possam gerir não só os dados gerados no âmbito do SNS como também no âmbito dos serviços privados de prestação de cuidados de saúde;
4. Associações de doentes também deverão integrar os modelos de governança referidos.

13) COMO CLASSIFICA A COORDENAÇÃO ATUAL ENTRE AS VÁRIAS ORGANIZAÇÕES, RELATIVAMENTE À IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA EM PORTUGAL? NA SUA OPINIÃO, COMO É QUE A COORDENAÇÃO ENTRE AS VÁRIAS ORGANIZAÇÕES PODE SER PROMOVIDA, COM VISTA A UMA GESTÃO EFICAZ DOS DADOS DE SAÚDE E GENÓMICOS?

A coordenação atual é ainda muito incipiente e é provável que seja necessária legislação que “obrigue” os vários intervenientes a seguirem as mesmas regras, independentemente da origem do pedido do teste e do laboratório que fará o teste. Já existe legislação que regula os pedidos de testes genéticos, mas será necessário adaptar essa legislação à realidade atual, que já é um pouco diferente do contexto em que essa legislação foi previamente estabelecida. É preciso também estabelecer e validar os circuitos desenhados no âmbito da medicina genómica, de modo a envolver todos os *stakeholders* num mesmo processo que funcione. Aqueles que trabalham e conhecem o contexto da medicina

genómica devem ser ouvidos, incluindo os diretores dos serviços de genética médica, no sentido de identificar caminhos mais simples de trilhar e aprender com a experiência.

14) PODE INDICAR EXEMPLOS DE ESTRATÉGIAS DE GOVERNAÇÃO DE DADOS OU DE PROJETOS DE COLABORAÇÃO ENTRE DIFERENTES ORGANIZAÇÕES NO DOMÍNIO DA MEDICINA GENÓMICA QUE POSSAM SER RELEVANTES PARA O CONTEXTO PORTUGUÊS?

EXEMPLO 1: Redes Europeias de Referência (ERNs)

Estas ERNs foram criadas para melhorar e harmonizar o diagnóstico e tratamento para pessoas que sofrem de doenças raras.

Na Europa há 24 ERNs, cada uma direcionada para uma classe de doenças, que integram mais de 900 unidades de saúde altamente especializadas, pertencentes a mais de 300 hospitais de 26 países da EU. Há hospitais portugueses envolvidos na maioria destas redes. As ERNs são redes virtuais que reúnem prestadores de cuidados de saúde de toda a Europa, com vista a facilitar o debate sobre doenças raras e/ou complexas, que requerem cuidados altamente especializados, e de concentrar os conhecimentos e os recursos disponíveis. Muitas destas redes envolvem doenças raras relacionadas com predisposição genética e/ou hereditária e são excelentes exemplos da aplicação da medicina genómica.

As ERNs não estão diretamente acessíveis aos doentes. No entanto, com o consentimento do doente e em conformidade com as regras dos respetivos sistemas nacionais de saúde, as informações do doente podem ser encaminhadas pelo prestador de cuidados de saúde para o membro da rede europeia de referência adequada no seu país.

Para além do diagnóstico e do tratamento das doenças do âmbito das ERNs, estas promovem:

- Elaboração de orientações, formação, partilha de conhecimentos
- Realização de estudos clínicos em grande escala para melhorar a compreensão das doenças
- Desenvolvimento de novos medicamentos e dispositivos médicos, graças à recolha de dados clínicos em registos centralizados, organizados por doença ou classe de doenças.
- Criação de novos modelos de cuidados de saúde, soluções e ferramentas de saúde.

Isto permite que um doente na Roménia, por exemplo, receba o mesmo diagnóstico e tratamento que um doente na Suécia ou em Espanha. As redes virtuais concentram todo o conhecimento existente e removem limitações.

EXEMPLO 2: Projeto SolveRD

O projeto SOLVE-RD é um programa de investigação em larga escala financiado com 15 milhões de euros pela Comissão Europeia, através do Horizonte 2020, para desenvolver o programa de investigação para melhorar o diagnóstico de doenças raras.

Enquanto para uma única doença rara, o número de pessoas afetadas é normalmente baixo, quando consideradas todas as doenças raras em conjunto, o número de pessoas afetadas atinge centenas de milhares na Europa. Nos últimos anos, tornou-se evidente que o conhecimento clínico por si só é muitas vezes insuficiente para diagnosticar uma doença rara. Os doentes que sofrem de doenças

raras geralmente passam por um processo longo e difícil, às vezes durante dez ou quinze anos (também conhecido como odisséia da doença rara), antes de se identificar o seu problema de saúde.

Os avanços científicos no âmbito do estudo das doenças raras tendem a ser lentos, pois é difícil encontrar um número suficiente de pessoas com a mesma doença rara que permita investigações bem-sucedidas.

Mas, o contínuo desenvolvimento dos testes genéticos tem progressivamente facilitado o diagnóstico de muitas doenças raras e é nesse âmbito que se tem sentido o maior impacto da medicina genómica, até hoje.

O programa SOLVE-RD integrou no início quatro ERNs: doenças neurológicas raras (RND), doenças neuromusculares (EURO-NMD), malformações congénitas e deficiência intelectual (ITHACA) e síndromes genéticas de risco de cancro (GENTURIS). Essas ERNs são as primeiras a recolher e a partilhar os dados dos seus doentes, assumindo assim a liderança na melhoria do diagnóstico e tratamento dessas doenças raras. Três novas ERNs juntaram-se posteriormente ao SOLVE-RD, aumentando o impacto do conhecimento e prática clínica no que toca a diagnosticar e tratar doenças raras na Europa.

Os parceiros académicos que participam no SOLVE-RD criaram uma infraestrutura que possibilitou a coordenação e análise de virtualmente todos os dados gerados em toda a Europa. Todos os parceiros envolvidos no SOLVE-RD combinaram dados dos exomas e genomas de 20.000 doentes com doenças raras, o que aumenta a probabilidade de se encontrar um segundo ou terceiro doente com a mesma doença rara, mas também a possibilidade de encontrar e validar novas causas de doença para translação direta para a clínica. O compromisso de partilhar dados sobre doenças a esta escala é único e levou até ao momento à identificação da causa genética em 506 famílias.

E o programa SOLVE-RD vai ainda um pouco mais longe, uma vez que pretende aplicar os mais recentes métodos «multi-omics» disponíveis para resolver este problema. Por ex., se os dados genómicos identificarem alterações num determinado gene numa doença em particular, os investigadores podem ainda recorrer a outros testes de grande escala de outros componentes como RNA, proteínas (proteómica), produtos metabólicos (metabolómica) e epigenómica, para explorar a função desse gene. A combinação de múltiplos métodos «omics», permite obter informação adicional que pode facilitar o entendimento do mecanismo da doença e, conseqüentemente, o diagnóstico e eventual tratamento da mesma. A enorme quantidade de dados resultantes dessa abordagem multi-ómica só pode ser convertida em informações úteis e compreensíveis por cientistas bioinformáticos usando algoritmos inteligentes.

Espera-se que o programa SOLVE-RD facilite a investigação destas doenças raras e resulte na facilitação do seu diagnóstico, e na melhoria dos respetivos cuidados a nível europeu, sobretudo quando se alargar às restantes redes de referência (ERNs).

15) QUAIS CONSIDERA SEREM AS PRINCIPAIS ESTRATÉGIAS A SER IMPLEMENTADAS PARA PROMOVER O ALINHAMENTO DE OBJETIVOS E INTERESSES DOS VÁRIOS INTERVENIENTES NA GESTÃO DE DADOS DE SAÚDE E GENÓMICOS, TAIS COMO LABORATÓRIOS, SERVIÇOS CLÍNICOS E

OUTRAS INSTITUIÇÕES RELEVANTES, PARA PROMOVER A GOVERNANÇA DOS DADOS DE SAÚDE E GENÓMICOS?

Para promover o alinhamento na promoção da governança dos dados de saúde genómicos é fundamental que se envolvam representações, reconhecidas pelos respetivos pares, dos vários intervenientes referidos (por ex., os médicos prestadores destes serviços, os executantes laboratoriais), mas também os legisladores, os conhecedores dos aspetos éticos e legais e as associações de pacientes e famílias. Só assim se conseguirá um alinhamento consistente.

16) COMO SERÁ POSSÍVEL PROMOVER MECANISMOS DE COORDENAÇÃO ENTRE ORGANIZAÇÕES PÚBLICAS E PRIVADAS, DE FORMA A FACILITAR A IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA?

Caso ainda não existam organismos capazes de coordenar práticas de prestação de cuidados de saúde que sejam comuns às entidades públicas e privadas, mesmo que, até à data, não se tenham envolvido nesta área, ter-se-ão de criar tais organismos, o que pode requerer, mais uma vez, a participação de legisladores no processo, em articulação com os outros interveniente.

A medicina genómica terá que obrigatoriamente envolver todos os prestadores de cuidados de saúde, quer públicos quer privados. Neste momento, temos uma saída (ou diminuição de horas de trabalho) de médicos prestadores de cuidados, nomeadamente geneticistas, para o sistema privado. Temos um SNS pouco atrativo para os geneticistas, que fazem muitas horas extra não pagas e com renumerações mensais baixíssimas comparadas com o que usufruem no sistema privado, que tem muita procura para testes genómicos. Temos cerca de 30 geneticistas a trabalhar no SNS (muitos com atividade privada). Não podemos esquecer que muitos doentes que necessitam de testes genómicos são doentes com envolvimento multi-orgão e necessitam de apoio hospitalar que não encontram na medicina privada ou este é muito dispendiosa. Na medicina privada ainda é difícil estabelecer equipas multidisciplinares para haver quórum para discussão dos dados genómicos e a sua interpretação. Daí que numa primeira fase o SNS devia ser a prioridade, mas acompanhada de realização de protocolos, para situações específicas, com o sistema privado e com reembolso.

17) QUE DESAFIOS, EM TERMOS DE GOVERNANÇA DE DADOS, SE PODEM ANTEVER NA LIGAÇÃO DE DADOS GENÓMICOS E OUTROS DADOS DE SAÚDE (E.G. CLÍNICOS, ESTILOS DE VIDA, EXPOSIÇÃO AMBIENTAL, ETC.) PARA PROMOVER MELHORIAS NA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO PERSONALIZADO E INVESTIGAÇÃO?

Este é um assunto que já é sujeito de intenso debate a nível europeu e que requer o desenvolvimento comum de plataformas que possam dialogar entre si, no espaço europeu. Isto provavelmente requer, mais uma vez, harmonização nas recomendações, e alterações legislativas nos diferentes membros da UE, sobretudo a nível das legislações envolvendo privacidade e proteção de dados. Provavelmente ter-se-ão de desenvolver instrumentos que possam permitir cruzar informação armazenada em diferentes plataformas. Sistemas de IA poderão vir a ter de ser desenvolvidos para mais facilmente se poderem interrogar diferentes registos de forma que sejam dadas respostas sobreponíveis.

Contudo, é ainda necessária muita investigação que, usando, esse tipo de dados, possa realmente demonstrar a utilidade clínica dessa integração de dados. Ainda não há evidência de que, para a maioria das patologias multifatoriais, a integração de informação obtida com testes genómicos seja útil.

18 COMO SE PODE GARANTIR QUE OS TESTES GENÓMICOS SÃO PRECISOS, FIÁVEIS E REPRODUTÍVEIS, E QUE PASSOS SÃO NECESSÁRIOS PARA ESTABELECEM MEDIDAS DE CONTROLO DA QUALIDADE HARMONIZADAS PARA OS TESTES GENÓMICOS E INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS?

Esta pergunta é um pouco redundante em relação à pergunta 11. Pensamos que poderão ser seguidos modelos já existentes para esse fim, com as devidas adaptações às particularidades e especificidades dos dados genómicos. Uma simples amostra biológica com um painel de variações previamente bem caracterizado, pode servir para testar, numa única experiência, a capacidade de identificar os milhares de variações presentes em cada genoma. Sequências previamente produzidas e igualmente bem caracterizadas, podem ser utilizadas para avaliar as plataformas bioinformáticas em uso em cada laboratório.

Também a limitação do número de laboratórios que se poderão certificar poderá facilitar o controle de qualidade.

Não nos parece que esses laboratórios tenham de, obrigatoriamente, ser públicos. Pode até utilizar-se a indústria – os fabricantes e investigadores dos equipamentos são, frequentemente, instituições privadas que tanto fornecem os equipamentos como serviços prestados pelos equipamentos. Os investimentos avultados em equipamentos podem ser pouco rentáveis dada a rapidez do desenvolvimento tecnológico que pode tornar obsoletos equipamentos antes do investimento inicial ter sido recuperado. Nesse sentido, dever-se-á ponderar a alternativa de aquisição de serviços às entidades produtoras de equipamentos em vez da aquisição dos equipamentos.

Já existem modelos reproduzíveis e muito do que se faz no país já trabalha segundo os mesmos.

19) QUAL DEVE SER O PAPEL DE PARCEIROS PRIVADOS (INDÚSTRIA, PMES, START-UPS) NA IMPLEMENTAÇÃO DA MEDICINA GENÓMICA, EM PARTICULAR NA ESTRATÉGIA NACIONAL?

Poderão ser prestadores de serviços no âmbito da sequenciação de genomas ou do fornecimento de ferramentas informáticas para a gestão de dados.

O diálogo dessas entidades com os profissionais médicos, laboratoriais e de investigação é importante para os processos de R&D que, quase sempre, integram essas entidades.

O envolvimento dessas entidades nos vários processos referidos acima é uma das formas de promover esse diálogo.