

11_ Exposição ocupacional a nanofibras por via respiratória e potencial impacto na saúde p51

Occupational respiratory exposure to nanofibers and its potential health impact

Célia Ventura, Henriqueta Louro, António Sousa-Uva, Maria João Silva

12_ Efeitos tóxicos dos nanotubos de carbono em células do trato respiratório humano p56

Toxicological effects of carbon nanotubes in human respiratory cells

Henriqueta Louro, Mariana Pinhão, Joana Santos, Ana Tavares, Nádja Vital, Célia Ventura, Maria João Silva

_Alimentação e nutrição

13_ Frutas e hortícolas: análise comparativa dos seus teores em compostos fenólicos e flavonóides totais p60

Fruits and vegetables: comparative analysis of total phenolics and total flavonoids contents

Inês Carvalho Santos, Mafalda Alexandra Silva, Tânia Gonçalves Albuquerque, Helena S. Costa

14_ Bolacha Maria ou de água e sal: análise nutricional comparativa p64

"Maria" cookies and cream crackers: nutritional comparative analysis

Tânia Gonçalves Albuquerque, Mafalda Alexandra Silva, M. Beatriz P.P. Oliveira, Helena S. Costa

_Avaliação Externa da Qualidade

15_ Aplicação da metodologia Seis Sigma na avaliação dos resultados obtidos pelos laboratórios participantes no Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ) da glicose (2014-2016) p68

Six Sigma methodology application in the evaluation of the glucose results (2014-2016) obtained by the participant laboratories of Programa Nacional de Avaliação Externa da Qualidade (PNAEQ)

João Reguengos, Ana Faria, Armandina Miranda, Susana Silva, Helena Correia, Ana Cardoso, José Requeijo

editorial_

Medicina personalizada e doenças não transmissíveis

Personalised medicine and noncommunicable diseases

O termo Medicina Personalizada (MP) refere-se a um modelo de prática médica que integra a caracterização fenotípica e genotípica do indivíduo, incluindo dados sociodemográficos, ambientais e de estilos de vida, informação clínica e de imagem médica e perfis genéticos, na estimativa da predisposição individual para uma doença e na definição de estratégias preventivas e terapêuticas para cada indivíduo ^(1,2). Outros termos, como medicina de precisão ou medicina de estratificação são utilizados para aludir a este conceito, com diferenças subtis de significado.

A MP foi impulsionada pelos enormes desenvolvimentos tecnológicos das "ómicas" (abordagens de identificação de biomarcadores em larga escala) e da bioinformática nas últimas décadas. O advento da genotipagem e sequenciação de DNA em larga escala permitiram a geração de perfis genómicos individuais em tempo útil e a custos acessíveis, amplificando significativamente o conhecimento sobre o risco genético para patologias monogénicas ou multifatoriais. Como consequência, observou-se um desenvolvimento exponencial de testes de diagnóstico molecular e de testes de farmacogenética, isto é, preditivos do risco de reações adversas e/ou resposta deficiente a terapêutica farmacológica. Em 2015, cerca de 4000 novos testes de diagnóstico molecular foram lançados no mercado ⁽³⁾, enquanto hoje cerca de 250 fármacos autorizados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) contêm na sua bula indicação para testes de farmacogenética, em áreas médicas tão diversas como a oncologia, cardiologia, psiquiatria, neurologia e outras ⁽⁴⁾. Por outro lado, os biomarcadores de utilidade para MP não se limitam à genómica, incluindo perfis individuais definidos através da proteómica, da metabolómica ou da imagiologia médica.

Os grandes avanços na implementação da MP têm sido feitos essencialmente na área da oncologia e das doenças raras. São exemplos largamente publicitados a identificação de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que acarretam um risco de 40 a 80% para cancro da mama e do ovário, e que são acionáveis na medida em que tornam possível a prevenção e/ou monitorização adequada. Também é na área da oncologia que os testes de farmacogenética têm maior implementação, existindo muitos fármacos oncológicos com indicação para testes moleculares, os quais permitem identificar os pacientes que beneficiarão da terapêutica e aqueles que correm risco elevado de reações adversas. A MP em doenças raras é exemplificada pelo diagnóstico molecular da hipercolesterolemia familiar, para identificação de indivíduos com elevado risco cardiovascular e definição de estratégias de prevenção e tratamento, como referido em dois artigos deste número (5,6). De notar que o conceito não é novo: o programa de rastreio neonatal, ou Teste do Pezinho, é o programa de MP em saúde pública mais amplo em Portugal e muitos países do mundo. É ainda de referir a deteção de doenças infecciosas através da sequenciação do genoma de patógenos, que possibilita o desenvolvimento de tecnologias de diagnóstico e intervenção *point of care*, isto é, diagnóstico acoplado em tempo e local ao tratamento do paciente, que tem crucial importância em situações graves de epidemia.

Para as Doenças Não Transmissíveis (DNT), como as doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias ou doenças neuropsiquiátricas, a integração da MP nos sistemas de saúde tem ainda pela frente desafios significativos. É consensual que é necessária uma visão mais clara sobre o risco genético nas DNT, conferido por múltiplos genes, e a sua interação com ambiente e estilos de vida (7,8) (artigos nesta edição), para que se possam definir modelos preditivos de risco. A tradução do conhecimento para a prática clínica requer investimento em investigação para desenvolver e/ou validar estratégias de prevenção


ou tratamento personalizadas. Estes estudos, efetuados em grandes amostras populacionais, geram enormes quantidades de dados (*Big Data*), cujo armazenamento, processamento, integração e interpretação constituem um outro desafio. A literacia em MP dos profissionais de saúde e pacientes, a perceção do valor da implementação da MP e a confiança no conhecimento existente, assim como a acessibilidade aos cuidados de saúde baseados na MP, são também desafios reconhecidos, e que definem o longo caminho a percorrer em termos de investigação para que a MP, em particular para as DNT, realize em pleno o seu potencial.

Com o objetivo de fomentar a investigação em MP, foi formado em 2016 o Consórcio Internacional para a Medicina Personalizada (ICPerMed) (1), que inclui os Estados-membros da União Europeia e Canadá e tem o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge como parceiro. Com base em cinco tópicos de investigação para a implementação alargada da MP nos serviços de saúde europeus, nomeadamente 1) consciencialização sobre a MP e o empoderamento do paciente; 2) *Big Data* e tecnologias de informação e comunicação; 3) tradução da investigação básica para a clínica; 4) transferência de inovação para o mercado e acessibilidade; 5) sistemas de saúde sustentáveis, o ICPerMed estabeleceu um plano de ação a curto, médio e longo prazo, incidindo sobre todo o ciclo de investigação e desenvolvimento relativo à MP (9). O plano de ação incide sobre atividades de investigação e de suporte, incluindo *Big Data*, Tecnologias, Infraestruturas, Perspetivas éticas legais e sociais e Pessoas (quadro 1).

O ICPerMed, em conjunto com a iniciativa em Medicina de Precisão lançada nos Estados Unidos da América em 2015 (10), será uma alavanca fundamental para gerar conhecimento aplicável na implementação global da MP a todo o espectro da saúde e da doença. Espera-se ainda que promova a conciliação entre os modelos de saúde pública vigentes, focados

numa perspetiva populacional, com a visão centrada no indivíduo preconizada pela medicina personalizada. Por exemplo, a identificação de indivíduos de alto risco para determinadas DNT, ou de pacientes que não respondem a determinados fármacos ou têm risco elevado de desenvolver reações adversas, permitirá a implementação de programas específicos de prevenção, tornando mais racional a utilização dos recursos em saúde. No entanto, as medidas clássicas de prevenção

baseadas em determinantes sociais, económicos e estruturais continuarão a aplicar-se. Eventualmente, a combinação de intervenções de MP, que recorrem a tecnologias emergentes para delinear grupos de alto risco, com programas de saúde dirigidos às populações, serão necessárias para melhor prevenir a doença, promover a saúde e reduzir as desigualdades nas populações.

Quadro 1:  Plano de ação do ICPeMed para a investigação em medicina personalizada⁽⁹⁾.

Atividades de investigação	Big Data	Harmonização, validação e qualidade dos dados Integração de dados e interpretação de perfis nas doenças multifatoriais Segurança, partilha e privacidades de <i>datasets</i> Instrumentos de suporte à decisão para serviços de saúde Aplicações para telessaúde e telemedicina
	Tecnologias, métodos e processos	Modelos pré-clínicos de análise em larga escala Validação de testes de farmacogenómica e avaliação do impacto em saúde Classificação de doenças ao nível molecular Ensaio clínico para MP Estudos longitudinais de doenças Estruturas regulatórias para MP Modelos económicos de saúde para implementação da MP
	Pessoas	Redes para fomentar a literacia em saúde e digital Boas práticas para compromisso e empoderamento dos cidadãos Avaliação de efetividade e impacto de aplicações de <i>mHealth</i>
	Tópicos transversais	Perspetivas éticas, legais e sociais
Atividades de suporte à investigação	Infraestruturas	Bases de dados Biobancos
	Métodos e processos	Modelos organizacionais para financiamento de investigação em serviços de saúde Capacidade sustentável para transferência de tecnologias Estratégias para implementação de MP em sistemas de saúde nacionais e regionais
	Pessoas	Reformas curriculares na formação dos profissionais de saúde Recursos para formação dos cidadãos, pacientes e associações de doentes

Astrid M. Vicente

Investigadora Principal e Coordenadora do Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção das Doenças Não Transmissíveis, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

Referências bibliográficas:

- (1) International Consortium for Personalised Medicine (ICPerMed) website. [consult. 24/7/2017]. www.icpermed.eu/
- (2) Nimmegern E, Benediktsson I, Norstedt I. Personalized medicine in Europe. Clin Transl Sci. 2017;10(2):61-3. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5355974/
- (3) Pritchard DE, Moeckel F, Villa MS, et al. Strategies for integrating personalized medicine into healthcare practice. Personal Med. 2017;14(2): 141-52. <https://doi.org/10.2217/pme-2016-0064>
- (4) U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Em linha]. [consult. 24/7/2017]. www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm
- (5) Medeiros AM, Alves AC, Chora JR, et al. Estudo Português de Hipercolesterolemia Familiar. Boletim Epidemiológico Observações. 2017; 6(Supl 9):15-8.
- (6) Chora JR, Bourbon M, Farmacogenética de fármacos antidiabéticos. Boletim Epidemiológico Observações. 2017; 6(Supl 9):19-23.
- (7) Santos JX, Rasga C, Marques AR, et al. Interações gene-ambiente na perturbação do espectro do autismo. Boletim Epidemiológico Observações. 2017; 6(Supl 9):29-33.
- (8) Louro H, Pinhão M, Santos J, et al. Efeitos tóxicos dos nanotubos de carbono em células do trato respiratório humano. Boletim Epidemiológico Observações. 2017; 6(Supl 9):56-9.
- (9) International Consortium for Personalised Medicine. Action plan: actionable research and support activities. Cologne: Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt, 2017. www.icpermed.eu/media/content/ICPerMed_Actionplan_2017_web.pdf
- (10) Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. N Engl J Med. 2015;372(9):793-5. www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1500523