

EDITORIAL

Medicina de Precisão#

Precision Medicine#

Cristina Sampaio^{1,2,*}, Tiago Mestre³

1-Laboratório de Farmacologia Clínica, Faculdade de Medicina de Lisboa, Portugal

2-CHDI Management/CHDIFoundation Inc, Princeton, NJ, USA

3-Parkinson Disease and Movement Disorders Centre, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital Research Institute, the University of Ottawa Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Ontario, Canada

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/ED/210063/2021>

Sra. MMT, 50 anos, doença de Parkinson diagnosticada recentemente:

Dr., qual é o risco desta doença para a minha família? Posso ter transmitido aos meus filhos?

Vejamos como, ao longo do tempo, a resposta a esta pergunta mudou.

1980s - *Não se preocupe, a componente hereditária na doença de Parkinson é pouco relevante.*

A investigação atual está centrada na procura de fatores ambientais que possam influenciar o aparecimento e progressão da doença. Não há risco de transmitir a doença aos seus filhos.

2000s - *Bom, há algumas formas da doença que são claramente hereditárias, mas são muito raras. A sua família é bastante grande embora seja de considerar que o seu tio-avô e, principalmente, a sua mãe também tiveram a mesma doença. Nos casos como o seu, a componente hereditária é reduzida e o risco para os seus filhos é muito baixo.*

2020s - *Com o seu consentimento, podemos fazer um painel de testes genéticos que determina se a Sra. é portadora de algumas variantes dos genes que se sabe terem influência no aparecimento da doença de Parkinson. Se for portadora de alguma dessas alterações poderemos fazer uma estimativa mais precisa do tipo de doença que tem, e tentar estabelecer qual o risco para os seus filhos, no caso de estes serem portadores da mesma alteração genética. Antes de prosseguirmos, é importante que saiba que a genética da doença de Parkinson é complexa e que a maioria das alterações genéticas de que falamos aumentam o risco de doença, mas não significa que uma pessoa que seja portadora dessa alteração genética vá desenvolver a doença. Os resultados dos testes genéticos não são “preto no branco” e têm muitas nuances.*

Informações/Informations:

Editorial, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
Editorial, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Cristina Sampaio
CHDI Management/CHDI Foundation
155 Village Boulevard,
Suite 200
08540 Princeton, NJ, USA
cristina.sampaio@chdifoundation.org

Recebido / Received: 2021-10-14

Aceite / Accepted: 2021-10-14

Publicado / Published: 2021-10-20

A palavra precisão tem um significado de uso comum e um significado estatístico. Em uso comum, precisão significa certeza ou exatidão. Em estatística, há dois termos que importa distinguir *exatidão (accuracy)* e *precisão (precision)*; exatidão significa aproximação à verdade, enquanto precisão significa aproximação entre diferentes medidas da mesma entidade. Consequentemente, a palavra exatidão aproxima-se do uso comum dado a precisão. Este trocadilho de palavras gera confusão, o que nos faz preferir o termo “Medicina personalizada” em vez de “Medicina de Precisão”, embora ambos os termos sejam usados indistintamente com o mesmo significado. Mas esta é uma batalha perdida, porque tem havido uma dinâmica forte na literatura Anglo-saxónica que favorece o termo “Medicina de Precisão”.¹

A diferença entre estas respostas está no conhecimento disponível em cada época (nos anos 80 pouco se sabia sobre a genética da doença de Parkinson!) e na precisão da informação que é transmitida. A última resposta é mais incerta que as anteriores, as duas primeiras são definitivas. Sabemos hoje, graças ao desenvolvimento das tecnologias que facilitaram o crescimento exponencial do conhecimento da genética, que as respostas definitivas dos anos 80s do século passado e dos anos 2000s estão cientificamente erradas; enquanto a terceira resposta, dos anos 2020s cheia de incerteza é a resposta mais exata!

Medicina de Precisão define-se pelo conjunto de métodos e processos que permitem a toma de decisões clínicas adaptadas à multiplicidade de características biológicas, psicológicas e sociais que definem um indivíduo. A capacidade para estabelecer qual o valor dessas características depende de tecnologias sofisticadas, a maioria encapsulada no que se chama *omics* e na capacidade de medir e analisar enormes quantidades de dados sobre comportamento individual através de dispositivos portáteis (*wearables*).

Para estimular a análise crítica das apresentações que irão ocorrer no Congresso da Sociedade Portuguesa de Neurologia, enumeramos os cinco principais desafios que se colocam na prática generalizada da Medicina de Precisão. Usaremos a doença de Parkinson para ilustrar alguns pontos.

A Medicina de Precisão oferece exatidão na informação transmitida. O valor para a prática clínica está na individualização das decisões que deverão conduzir a melhores resultados do que os que seriam obtidos sem este tipo de informação; ou seja, o uso da informação deve ser traduzido em utilidade clínica. Fazer esta translação é um dos desafios da Medicina personalizada – **Desafio I**.

Os progressos em Oncologia têm aberto o caminho da Medicina personalizada. Não prescrever quimioterapia no tratamento do cancro da mama sem comprometer os resultados clínicos pareceria inimaginável há 10 anos, no entanto, agora é possível graças à precisão do diagnóstico molecular!²

Os problemas de translação, comunicação e também de custo de que falaremos adiante, inerentes à prática da Medicina de Precisão, estão bem patentes no facto de o estudo genético na doença de Parkinson não ter entrado ainda na rotina da prática clínica. As últimas *guidelines* sobre o tópico datam de 2009³ estando, portanto, desatualizadas. A International Parkinson Disease and Movement Disorders Society criou uma *task force* dedicada a este assunto que ainda não publicou os seus resultados,⁴ revelando a dificuldade de transferir os resultados da investigação para processos aplicáveis na clínica. Um inquérito dirigido aos membros do Parkinson Study Group norte-americano, rede de centros de excelência nos EUA e Canadá, revelou que, na prática clínica, os seus membros consideram ter uma capacidade mediana de providenciar aconselhamento genético na doença de Parkinson (média 52, numa escala cujo máximo é 100).⁵ Este achado demonstra uma limitação – a falta de treino especializado – que é uma enorme barreira na comunicação.

Em contraponto e um sinal positivo para o futuro, o número de ensaios clínicos que testam terapêuticas dirigidas quer às mutações *GBA*, quer às mutações *LRKK2* tem aumentado, com o necessário aumento de testes genéticos para estes dois genes.⁶ Se destes esforços resultarem novas terapias, estará criada a oportunidade para a prática integrada da Medicina de Precisão na doença de Parkinson que passa pelo diagnóstico, prognóstico e tratamento e forçará a resolução das limitações apontadas.

Os seres humanos lidam mal com a incerteza, os seus cérebros evoluíram para resolver questões de vida ou morte na savana africana. Pensar em probabilidades requer educação e treino. A Medicina de Precisão terá que resolver o grande desafio da comunicação entre utentes e profissionais de saúde – **Desafio II**. É necessário encontrar uma linguagem comum! Para tal, ter-se-á que investir na educação para a ciência das gerações em formação e criar oportunidades de aprendizagem para todos os outros, com vista a mitigar as dificuldades de compreensão. O emissor também terá que apreender quando, onde e como comunicar, o que requer treino específico. A necessidade de ter uma população que compreende o processo científico e a incerteza que lhe é inerente; e de ter profissionais de saúde com sólida formação em técnicas de comunicação e de conhecimento em áreas como a biologia molecular e genética, entre outras, é o **Desafio III**.

A prática da Medicina de Precisão está dependente do desenvolvimento tecnológico, quer a nível da biologia molecular e genética, quer ao nível das tecnologias da informação e da inteligência artificial. Recentemente, o estudo WATCH-PD⁷ mostrou a possibilidade de monitorizar a doença de Parkinson não tratada através do Apple Watch ou iPhone. Deveremos recomendar a todos os doentes que passem a usar estas aparelhos? Navegar a multiplicidade de ofertas tecnológicas e determinar quais os produtos suficientemente validados para justificar a utilização clínica é outra tarefa ciclópica. Este é o **Desafio IV**. Parte desta tarefa cabe às agências reguladoras como a Food and Drug Administration (FDA) ou às entidades notificadoras de dispositivos. No entanto, uma parte importante da decisão de uso destes dispositivos está nas mãos do utilizador.

Por último, temos a questão económica. A adoção das novas metodologias e tecnologias tem que ter uma relação custo-efetividade sustentável. Os benefícios clínicos desta adoção terão que ser demonstrados e comensuráveis com o seu custo – este é o **Desafio V**.

Listamos cinco desafios que ainda só têm respostas parciais. O sucesso da Medicina de Precisão na prática clínica que tem sido anunciado para breve passa pela resolução satisfatória destes desafios. O Congresso da Sociedade Portuguesa de Neurologia, que se avizinha, será um espaço para a discussão, que desejamos produtiva, dos avanços no conhecimento e soluções para esta questões. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

References / Referências

1. Katsnelson A. Momentum grows to make 'personalized' medicine more 'precise'. *Nat Med.* 2013;19:249. doi: 10.1038/nm0313-249.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:111-21. doi: 10.1056/NEJMoa1804710.
3. Harbo HF, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al; EFNS. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: general issues, Huntington's disease, Parkinson's disease and dystonias. *Eur J Neurol.* 2009;16:777-85. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02646.x. Erratum in: *Eur J Neurol.* 2010;17:339.
4. Task Force on Recommendations for Clinical Genetic Testing in Parkinson's Disease. [consultado em Outubro 2021] Disponível em: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/MDS-Task-Forces/Task-Force-on-Recommendations-for-Clinical-Genetic-Testing-in-Parkinsons-Disease.htm>
5. Alcalay RN, Kehoe C, Shorr E, Battista R, Hall A, Simuni T, et al. Genetic testing for Parkinson disease: current practice, knowledge, and attitudes among US and Canadian movement disorders specialists. *Genet Med.* 2020;22:574-80. doi: 10.1038/s41436-019-0684-x.
6. Prasuhn J, Brüggemann N. Genotype-driven therapeutic developments in Parkinson's disease. *Mol Med.* 2021;27:42. doi: 10.1186/s10020-021-00281-8.
7. Adams JL, Dorsey ER, Steinman A, Kangarloo T, Alexander R, Tracey B, et al. WATCH-PD: Wearable Assessments in the Clinic and Home in Parkinson's Disease: Study Design and Update [abstract]. *Mov Disord.* 2020; 35 (suppl 1). [consultado em Outubro 2021] Disponível em: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/watch-pd-wearable-assessments-in-the-clinic-and-home-in-parkinsons-disease-study-design-and-update>.