FARMACOGENÔMICA E MEDICINA DE PRECISÃO

Pablo Pereira de Freitas[1]

[1]E-mail: pablopereiradefreitas1@gmail.com

Resumo

Na atualidade existem diversas formas de tratamento utilizadas na medicina ocidental, porém, esses métodos se encontram em encruzilhada aonde o tratamento para algumas patologias, ou sintomatologia em casos de clínica geral, são submetidos à uma padronização da terapia executada pela clínica baseada nos sintomas. É entendido que cada paciente tem sua individualidade, o corpo humano responde de forma diferente a estímulos e tratamentos, muitas vezes tendo efeitos adversos como no caso clássico das vacinas. Isso nos leva a pensar em uma maneira de elevar a eficácia das terapias, com fármacos ou outros tratamentos específicos para cada paciente. Na medicina moderna, é possível realizar esse feito graças a medicina de precisão, que visa um tratamento dirigido e especifico para o paciente, levando em conta as características genicas do paciente. Dessa modulo, surge a fármacogenômica que estuda a interação entre os genes e medicamentos, analisando partes do DNA é possível obter informações sobre o perfil de metabolização do paciente para um determinado fármaco, além da resposta esperada induzida pelo tratamento. Embora ainda não seja muito aplicado a rotina clínica, devido ao alto custo, os marcadores farmacogenomicos demonstram que se aplicados, podem melhorar muito na qualidade e segurança das terapias, além de identificar variantes genéticas raras antes negligenciadas, relatado para explicar uma grande parte da variabilidade inter-individual no metabolismo de drogas. Nesta pesquisa, foi abordado de maneira objetiva com base em revisão bibliográfica os campos de estudo e aplicação da farmacogenômica e medicina de precisão.

Palavras-chave: medicina de precisão, medicina moderna, farmacogênomica, fármacogenética, genética humana, farmacologia

Abstract

Currently, there are several forms of treatment used in Western medicine, however, these methods are at a crossroads where the treatment for some pathologies, or symptoms in general clinical cases, are subject to standardization of therapy carried out by the clinic based on symptoms. It is understood that each patient has their individuality, the human body responds differently to stimuli and treatments, often having adverse effects as in the classic case of vaccines. This leads us to think of a way to increase the effectiveness of therapies, with drugs or other treatments specific to each patient. In modern medicine, it is possible to achieve this feat thanks to precision medicine, which aims at targeted and specific treatment for the patient, taking into account the patient's genetic characteristics. From this module, pharmacogenomics emerges, which studies the interaction between genes and medications. By analyzing parts of the DNA, it is possible to obtain information about the patient's metabolization profile for a given drug, in addition to the expected response induced by the treatment. Although it is not yet widely applied in clinical routine, due to the high cost, pharmacogenomic markers demonstrate that if applied, they

can greatly improve the quality and safety of therapies, in addition to identifying rare genetic variants previously neglected, reported to explain a large part of the variability inter-individual interaction in drug metabolism. In this research, the fields of study and application of pharmacogenomics and precision medicine were approached objectively, based on a literature review.

Keywords: precision medicine, modern medicine, pharmacogenomics, pharmacogenetics, human genetics, pharmacology

Introdução

O histórico de avanço da medicina no campo da genética nos últimos anos surpreende inúmeras pessoas, atualmente, surgiu uma nova vertente em tratamento personalizado. A farmacogênomica é uma nova área da medicina que surge da chamada medicina de precisão, que em sua essência é uma junção da farmacologia clássica com a genômica, que se divide no estudo de como os marcadores genômicos podem ser usados para prever possíveis respostas a tratamentos, e o uso da evolução genômica para identificar novos genes que são regulados por drogas. Embora seja muito novo, já demonstra um grande potencial, a implementação ainda está longe de ser aplicada a pratica clínica medica, não só por ser uma novidade na medicina moderna, mas pelos desafios sociais e econômicos que a fármacogênomica deve enfretar para ser implementada à rotina comum da medicina. O objetivo base dessa vertente é o de usar os marcadores genômicos para definir a melhor proposta terapêutica com base em dados obtidos do próprio paciente.

Além da clínica, pode auxiliar nas pesquisas de ciências biomédicas afim de encontrar e mapear tratamentos para patologias sem tratamento como o câncer, ou até mesmo em casos de quimioterapia indicando o uso correto para o paciente e reduzindo danos colaterais do tratamento quimioterápico. O artigo ´´ leucemia linfoblástica aguda a perspectiva genômica`` por J*amirez-morales* e colaboradores do boletim médico do hospital infantil do México`` explica como explorar e entender mais a farmacogenômica pode melhorar a resposta e afirma´´ as ferramentas genômicas prometem ser uteis para detectar pacientes com alto risco de recidiva`` e em outra afirmação do artigo citam´´ aumentam a possibilidade de identificar casos como risco de reações adversas à quimioterapia. Isso nos mostra a importância da farmacogenômica frente aos tratamentos oncológicos, agindo similar aos biomarcadores conhecidos. (Jamirez-Morales et al, 2017)

O artigo ´´Pharmacogenomics, Race, and Treatment Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia``. Por *Lamba JK* et al em afiliação com ´´Department of Pharmacotherapy and Translational Research, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville``. Nos mostra novamente que o uso da farmacogênomica é importante para auxiliar no tratamento e pesquisa, no estudo citado, os autores realizaram uma análise comparativa da eficácia de 86 doentes de raça negra e 359 doentes de raça branca com LMA recém-diagnosticada que foram incluídos no ensaio AML02, e concluem o estudo afirmando que ´´ Nossos resultados sugerem que o uso de parâmetros farmacogenômicos para adaptar regimes de indução para pacientes Negros e Brancos pode reduzir a diferença de disparidade racial em pacientes com LMA``. Novamente auxiliando em estudos, essa vertente da medicina de precisão seria muito bem implementada em países com grande diversidade étnica como o Brasil, já que muitas

patologias surgem com mais frequência e tem diferentes prognósticos em certos grupos étnicos. Embora promissora, será necessário muito estudo de como implementar na pratica médica de rotina, considerando os fatores e barreiras que ainda tem de enfrentar. (Lamba et al., 2024)

Objetivos

O objetivo geral dessa pesquisa é analisar na literatura estudos que demostram a eficácia da aplicação da farmacogênomica em pesquisas clínicas ou associada com tratamentos de patologias, afim de informar seu amplo aspecto de aplicação na medicina moderna. O objetivo especifico é ressaltar a necessidade de estudar formas de aplicação e implementação dessa vertente da medicina de precisão como uma pratica comum, fomentando mais qualidade e melhores tratamentos de enfermidades.

Desenvolvimento

A farmacologia e a medicina tem passado por padronizações no nosso dia a dia, muitas vezes, por exemplo no sistema público de saúde, existe uma constante pressão do tempo x números de atendimentos, o que torna difícil uma qualidade elevada de muitas consultas clínicas. Essa falta de qualidade, tende a impactar no julgamento de patologias e sintomas clínicos e por sua vez, respinga na terapia. A farmacogênomica e a medicina de precisão, são áreas atuais da medicina que atuam com um conceito simples e que todos necessitam, um atendimento e proposta terapêutica personalizados, com isso se tem mais exatidão e melhores respostas nos tratamentos, na literatura, existem indícios de que esse processo personalizado torna mais eficaz e seguro o produto oferecido pela clínica, através do teste farmacogênomico que age como um filtro de I.A para nós, mostrando o melhor tratamento a ser tomado pelo médico.

O teste farmacogenômico funciona analisando o perfil genético de um indivíduo para prever como ele responderá a determinados medicamentos. Isso é feito identificando variantes genéticas que podem influenciar a maneira como o corpo metaboliza e responde aos medicamentos. Os testes usados são; CYP2D6, analisa variantes genéticas no gene CYP2D6, que codifica uma enzima que metaboliza uma ampla variedade de medicamentos, incluindo antidepressivos, analgésicos e antiarrítmicos. CYP2C19, investiga variantes genéticas no gene CYP2C19, que codifica uma enzima envolvida no metabolismo de medicamentos como o clopidogrel Variantes genéticas neste gene podem influenciar a resposta do paciente a esses medicamentos. TPMT: Este teste examina variantes genéticas no gene TPMT, que codifica uma enzima envolvida no metabolismo de medicamentos como a azatioprina e a mercaptopurina, usados principalmente em doenças autoimunes e câncer. Variantes genéticas neste gene podem afetar a atividade da enzima, levando a um aumento do risco de efeitos colaterais graves, como mielossupressão, se a dosagem padrão desses medicamentos for administrada. (Backer et al. 2022)

Embora a aplicação seja fantástica, ainda existem pontos a serem notados, no caso de uma rotina clínica como a de um consultório de um hospital público, uma dificuldade

a ser enfrentada pelo teste, além do custo e especificidade já conhecidos, que aumentaria em tese os gastos públicos, há também a falta de conhecimento por parte de muitos profissionais sobre o tema, o que necessitaria de mais adesão dentro das disciplinas estudadas pela medicina atual. Como explica *Angela pearce* e colaboradores do Kinghorn Centre for Clinical Genomics, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Nova Gales do Sul, Austrália. No artigo Pharmacogenomic testing: perception of clinical utility, enablers and barriers to adoption in Australian hospitals de sua atuoria. Em sua conclusão ´´O teste farmacogenômico foi considerado importante para orientar a seleção de medicamentos e as decisões de dosagem. No entanto, o conhecimento limitado, a baixa confiança e a ausência de diretrizes impedem o uso de testes farmacogenômicos. Sugeriu-se o estabelecimento de recursos locais, incluindo modelos multidisciplinares de atendimento, para facilitar a implementação da farmacogenômica.`` isso mostra novamente a necessidade de ampliar e aprofundar os conhecimentos nessa área ainda nova. (Pearce et al., 2022)

Uma área de aplicação bem aceita e correlacionada é a psiquiatria, onde o teste tem papel fundamental no ponto de vista terapêutico dos psiquiatras. Embora modesta, por evidencias, acredita-se que a área da psicobiologia seria uma das primeiras a ter uma implementação genuína e concreta dos testes farmacogênomicos. No artigo Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry por *Chad A Bousman* et al. Ressalta "para informar a seleção de medicamentos e a dosagem de vários medicamentos antidepressivos e antipsicóticos comumente usados, evidências atuais publicadas,diretrizes de prescrição e rótulos de produtos suportam o uso de testes de PGx para 2 genes do citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19). Além disso, a evidência suporta o teste de genes de antígenos leucocitários humanos ao usar os estabilizadores de humor carbamazepina (HLA-A e HLA-B), oxcarbazepina (HLA-B), e fenitoína (CYP2C9, HLA-B). Para valproato, triagem de variantes em certos genes (POLG, OTC, CSP1é recomendado quando se suspeita de um distúrbio mitocondrial ou de um distúrbio do ciclo da ureia" (Busman et al, 2021).

Com isso temos mais uma demonstração da aplicação do teste farmacogênomico, no ramo da psiquiatria teria um papel fundamental, tendo em mente os diversos efeitos adversos que medicamentos psicotrópicos, tem a oferecer. Contudo, ainda é necessário mais estudos e reconhecimento por parte de muitos profissionais da saúde afim de uma promoção da implementação dos chamados testes farmacogênomicos. (Busman et al, 2021)

Materiais e métodos

Foi realizada uma revisão da literatura a partir da base de dados pubmed, priorizando artigos publicados entre 2014 a 2024 utilizando os seguintes descritores. "pharmacogenomic and genomic test`". Encontrou-se então 499 artigos com critério de exclusão para aqueles que usam descritores como ´´Pharmacology`` após critérios de exclusão foram selecionados 7 artigos a partir da leitura dos resumos.

Conclusão

É entendido que por ser uma área nova ainda, não há muita adesão ou conhecimento por parte dos médicos e outros profissionais da saúde, sendo um ponto forte de sua adesão por completo no sistema médico. Além desse problema a ser enfrentado, esse campo da medicina de precisão, ainda deve encontrar diversas barreiras limitadoras como questões sociais, econômicas e de resistência o que tornaria inicialmente limitado sua aplicação e execução na prática clínica. Os testes se mostram muito específicos e auxiliam muito quando aplicados, porém, seu maior limitador é o próprio ser humano.

Considerações finais

De forma clara, o teste se mostra muito eficaz e muito aplicável nas ciências biomédicas, sendo um ótimo marcador e age como um filtro que auxilia no tratamento. Se aplicado e estudado com frequência em pesquisas clínicas, poderia alavancar o conhecimento humano em pesquisa na saúde contra patologias como leucemias como vimos.

Referências

Barker CIS et al. Pharmacogenomic testing in paediatrics: Clinical implementation strategies. Br J Clin Pharmacol. 2022 Oct;88(10):4297-4310. doi: 10.1111/bcp.15181. Epub 2022 Feb 7. PMID: 34907575; PMCID: PMC9544158.

Bousman CA et al. Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. Pharmacopsychiatry. 2021 Jan;54(1):5-17. doi: 10.1055/a-1288-1061. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33147643.

Jamirez Morales et al. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica [Acute lymphoblastic leukemia: a genomic perspective]. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017 Jan-Feb;74(1):13-26. Spanish. doi: 10.1016/j.bmhimx.2016.07.007. Epub 2017 Jan 27. PMID: 29364809.

Lamba JK et al Pharmacogenomics, Race, and Treatment Outcome in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. JAMA Netw Open. 2024 May 1;7(5):e2411726. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.11726. PMID: 38753328; PMCID: PMC11099689.

Pearce A et all. Pharmacogenomic testing: perception of clinical utility, enablers and barriers to adoption in Australian hospitals. Intern Med J. 2022 Jul;52(7):1135-1143. doi: 10.1111/imj.15719. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35191159; PMCID: PMC9541847.

Sisodiya SM et al. Precision medicine and therapies of the future. Epilepsia. 2021 Mar;62 Suppl 2(Suppl 2):S90-S105. doi: 10.1111/epi.16539. Epub 2020 Jul 24. PMID: 32776321; PMCID: PMC8432144.

Zhang J et al. Pharmacogenomic analysis in adrenocortical carcinoma reveals genetic features associated with mitotane sensitivity and potential therapeutics. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 May 8;15:1365321. doi: 10.3389/fendo.2024.1365321. PMID: 38779454; PMCID: PMC11109426.