O IMPACTO DOS EXAMES FARMACOGENÉTICOS NA ESCOLHA DO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

THE IMPACT OF PHARMACOGENETIC TESTING ON THE CHOICE OF MEDICATION TREATMENT

Giovanna Mendes Nunes Silva, Rosana Laira, Marcelly Candido Lelis, Valter Garcia Santos

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: giovannamendesnunessilva@gmail.com

RESUMO –A implementação clínica da farmacogenômica tem o potencial de otimizar a terapia medicamentosa e melhorar resultados clínicos. O objetivo deste trabalho é evidenciar a importância de exames farmacogenéticos na medicina personalizada. Trata-se de estudo retrospectivo com avaliação do resultado desses exames. O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Santa Cecília sob o número 77682824.4.0000.5513. Todos pacientes apresentaram fenótipos classificados como normal para CYP2C19, CYP3A4 e CYP3A5. Dois pacientes apresentaram fenótipos normais para C29 e 2D6 e um paciente fenótipo intermediário para os mesmos CYP. Conclui-se que os exames farmacogenéticos são cruciais na personalização do tratamento, maximizando a eficácia e minimizando efeitos adversos.

Palavras-chave: Testes farmacogenéticos; Prescrição de medicamentos; Farmacêutico.

ABSTRACT– The clinical implementation of pharmacogenomics has the potential to optimize drug therapy and improve clinical outcomes. The aim of this study is to highlight the importance of pharmacogenetic tests in personalized medicine. This is a retrospective study evaluating the results of pharmacogenetic tests. The study was approved by the Research Ethics Committee of Universidade Santa Cecília under number 77682824.4.0000.5513. All patients presented phenotypes classified as normal for CYP2C19, CYP3A4 and CYP3A5. Two patients presented normal phenotypes for C29 and 2D6 and one patient had an intermediate phenotype for the same CYPs. It is concluded that pharmacogenetic tests are crucial in personalizing treatment, maximizing efficacy and minimizing adverse effects.

Keywords: Pediatrics;Pharmaceuticalcare;Inappropriatemedications.

Tipodo trabalho: (x) Iniciação científica ( ) Iniciaçãotecnológica( ) Extensão

1 INTRODUÇÃO

Estudos de associação genômica ampla sobre o uso de medicamentos pode contribuir para a compreensão da etiologia da doença, podem gerar novas pistas relevantes para a descoberta de medicamentos e ser usados para quantificar o risco futuro de tomar medicamentos .[1] A farmacogenômica é responsável por grande parte da variabilidade interindividual nas respostas aos medicamentos, como falha terapêutica e toxicidade. A implementação clínica da farmacogenômica tem o potencial de otimizar a terapia medicamentosa, melhorar os resultados clínicos e reduzir os custos de cuidados clínicos, e é a principal forma de realizar medicina personalizada ou de precisão.[2]

Este trabalho tem como objetivo evidenciar a relevância no contexto da medicina personalizada do resultado de exames farmacogenéticos visando a melhoria da eficácia terapêutica no tratamento de pacientes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo, onde foi feita a coleta do resultado dos exames farmacogenéticos de 3 pacientes. Os exames foram realizados em uma clínica particular em São Caetano do Sul (SP). Os resultados foram fornecidos preservando a identificação dos pacientes, tendo apenas os dados do gênero, idade e especialidade médica que solicitou o exame, caso tenha sido solicitado por algum profissional médico. O resultado dos exames foi interpretado e foi determinada qual foi sua relação / importância para a conduta clínica personalizada. Foram avaliadas 15 classes medicamentosas, contemplando o total de 188 medicamentos.O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da UNISANTA sob o número 77682824.4.0000.5513.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nos dados coletados nos exames de farmacogenética, foram analisados os resultados de um paciente do gênero masculino e dois do gênero feminino. Os resultados apresentados a seguir são exclusivamente baseados em informações genéticas.

O quadro 1 apresenta a análise da quantidade de medicamentos classificados de acordo com a toxicidade avaliada (baixa, diminuída, padrão, aumentada, alta ou resposta antagônica).

Quadro 1 – Toxicidade dos medicamentos

Classe medicamentosa	Toxicidade dos medicamentos - número de medicamentos					
	baixa	**diminuída**	**padrão**	**aumentada**	**alta**	**resposta antagônica**
anticoagulantes e antiarritimicos	-	-	12	3	-	-
analgésicos	-	4	42	13	-	1
antiepiléticos	-	-	24	3	-	-
antienxaqueca	2	4	4	2	-	-
ansiolíticos	-	3	48	3	-	-
antidepressivos	-	-	38	1-	-	-
anti-hipertensivo	1	5	76	13	-	1
antibióticos	-	-	20	1	-	-
antineoplásicos	1	4	55	-	-	-
antipsicóticos	-	1	31	11	-	-
fármacos para alzheimer, parkinson e tdah	1	4	13	5	-	-
antidiabéticos e relacionados ao colesterol	1	-	26	4	-	-
sistema respiratório e alergias	2	-	24	6	-	-
fármacos relacionados à gastroenterologia e urologia	-	-	30	3	-	-
esteroides	-	-	8	1	-	-
Total	**8**	**25**	**451**	**78**	**0**	**2**

Fonte: Elaborado pelos autores

Podemos observar que não foi encontrado nenhum medicamento com toxicidade alta, tendo 8 como resposta baixa, 25 diminuída, 451 padrão, 78 aumentada e 2 com resposta antagônica. A avaliação da toxicidade dos medicamentos pode ser influenciada por diferentes fatores, alterando a dose-resposta do medicamento, podendo potencializar a gravidade dos efeitos colaterais dos medicamentos. Outros fatores fisiopatológicos como idade, peso, gênero e patologias associadas também podem interferir ,[3]necessitando dessa forma que seja realizada uma avaliação individual, para entender qual fármaco apresentou resposta diferente da padrão, e caso não tenhamos a possibilidade de troca de medicamento afim de evitarmos os efeitos colaterais, devemos realizar o ajuste de dose.

O CYP450 é uma importante família de monooxigenases envolvida no metabolismo de medicamentos. Entre as enzimas que integram o CYP450, as isoenzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, são as que parecem contribuir com maior frequência no metabolismo da maioria dos medicamentos. A isoforma CYP2C tem quatro membros conhecidos atualmente no ser humano: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 e CYP2C19, que estão presentes principalmente no fígado. [4]

Estima-se que 90% das drogas oxidadas são processadas pelas enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Em termos de atividade funcional no organismo humano, o CYP3A4 e o CYP2D6 são as isoenzimas de maior relevância quantitativa. O CYP3A4 é o principal P450 que metaboliza drogas no homem sendo encontrado no trato gastrointestinal e no fígado e é responsável pela baixa biodisponibilidade de muitas drogas.[5]

A revisão de dados indicou que dos 200 medicamentos mais vendidos por prescrição, cerca de 80% são metabolizados pelas famílias 1, 2 e 3 do CYP450 e que a maior contribuição parte das isoenzimas: CYP3A4/5 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2(9%).[1] O teste farmacogenético analisou as principais enzimas do sistema oxidativo microssomal P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 e CYP1A2).

O resultado do exame farmacogenético também apresentou para cada um dos pacientes o genótipo e o fenótipo dos CYP's analisados (quadros 2, 3 e 4)

Quadro 2 – Genótipo e fenótipo paciente 1

Paciente 1	CYP1A2	CYPC29	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
Genótipo	*1*1F	*1*1	*1*1	*1*6	*1*1	*1*1
Fenótipo	Rápido	Normal	Normal	Intermediário	Normal	Normal

Quadro 3 – Genótipo e fenótipo paciente 2

Paciente 2	CYP1A2	CYPC29	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
Genótipo	*1*1F	*1*3	*1*1	*1*1	*1*1	*1*1
Fenótipo	Rápido	Intermediário	Normal	Normal	Normal	Normal

Quadro 4 – Genótipo e fenótipo paciente 3

Paciente 3	CYP1A2	CYPC29	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
Genótipo	*1*1F	*1*1	*1*1	*1*1	*1*1	*1*1
Fenótipo	Ultrarápido	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

Variações na sequência dos nucleotídeos que constituem o DNA podem ocasionar as alterações genéticas que, quando ocorrem na população geral de maneira estável com frequência superior a 1%, são denominados polimorfismos genéticos. As diferenças apresentadas entre os indivíduos em relação às respostas terapêuticas geralmente estão associadas a polimorfismos genéticos presentes em genes que afetam a Farmacocinética ou a Farmacodinâmica.[6]

O estudo da farmacogenética prevê que, no futuro, a variabilidade da resposta poderá ser atribuída a genes específicos, como uma consequência do conhecimento mais detalhado de todos

os polimorfismos comuns em genes de interesse farmacológico e toxicológico. A aplicação da farmacogenética tem como principal objetivo mudar alguns aspectos da prática terapêutica, uma vez que possibilitará a avaliação da base genética da resposta ao fármaco e à toxicidade em pacientes, possibilitando, portanto, a identificação da droga e da dose eficaz para cada paciente. Assim, através da genotipagem é possível prever o status metabólico do paciente a partir do genótipo, na grande maioria dos casos. A genotipagem é especialmente eficiente para a detecção de metabolizadores. [1]

Um dos principais benefícios da implementação da farmacogenética será a redução de efeitos adversos aos medicamentos. Reações adversas a medicamentos são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de internação; logo, são fatores importantes nas taxas de morbidade e mortalidade. [7]

Embora a individualização terapêutica permaneça como um desafio para o futuro, a farmacogenética poderá trazer muitos benefícios à saúde pública, por exemplo, ao evitar reações adversas a medicamentos em subgrupos de pacientes geneticamente distintos. Para isto, será necessário traçar o perfil genético de cada paciente com exames que poderão se tornar de rotina. [8]

4 CONCLUSÃO

Os exames farmacogenéticos desempenham um papel crucial na medicina moderna, oferecendo a capacidade de personalizar tratamentos com base no perfil genético de cada paciente. Essa personalização aumenta a eficácia dos medicamentos, minimizando efeitos adversos e melhorando a adesão ao tratamento. A análise das variações genéticas permite aos profissionais de saúde escolherem os fármacos e as dosagens mais adequadas, otimizando os resultados terapêuticos. Portanto, a farmacogenética poderá trazer muitos benefícios à saúde pública, por exemplo, ao evitar reações adversas a fármacos em subgrupos de pacientes geneticamente distintos. Para isso, será necessário traçar o perfil genético de cada paciente com exames que poderão se tornar de rotina futuramente. É fundamental notar que muitos genes podem influenciar as respostas aos fármacos, o que torna bastante complexa a tarefa de identificar quais variações genéticas são mais relevantes.

5 REFERÊNCIAS

1. Wu Y, Byrne EM, Zheng Z, Kemper KE, Yengo L, Mallett AJ, Yang J, Visscher PM, Wray NR. Genome-wide association study of medication-use and associated disease in the UK Biobank. Nat Commun. 2019 Apr 23;10(1):1891. doi: 10.1038/s41467-019-09572-5. PMID: 31015401; PMCID: PMC6478889.
2. Qin W, Du Z, Xiao J, Duan H, Shu Q, Li H. Evaluation of clinicalimpact of pharmacogenomicsknowledgeinvolved in CPIC guidelines on Chinese pediatricpatients. Pharmacogenomics. 2020 Feb;21(3):209-219. doi: 10.2217/pgs-2019-0153. PMID: 31967514.
3. Beringer, Paul. Winter's basic clinical pharmacokinetics. Lippincott Williams & Wilkins, 22023.

4. Siston J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high Frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenet Genomics 2007,17.93-101.
5. BAUAB, Renato de Lima. *Revisado*. 2012. 171 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Transportes) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/75/75131/tde-17042012-103806/publico/Renato_deLimaBauab_Revisado.pdf.
6. EVANS, W.E.; RELLING, M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rationaltherapeutics. Science, 286(5439):487-491,1999.
7. ROMA, A. M. et al. Polimorfismo no gene HTR2A e a sua influência sobre a resposta a antipsicóticos: uma revisão sistemática. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, v. 29, n. 1, p. 28-36, jan. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rprs/a/CZSKCmTzXJqdLH4L7W69f5g/?format=html. Acesso em: 6 ago. 2024.
8. NEVES, F. A. R. et al. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. Revista de Medicina de Ribeirão Preto, v. 37, n. 3, p. 319-327, 2004. Disponível em: https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402/403.