



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CANCRO DO PULMÃO – ABORDAGEM EM
FARMACOGENÉTICA**

Trabalho submetido por
Duarte de Carvalho Pereira
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

fevereiro de 2023



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CANCRO DO PULMÃO – ABORDAGEM EM
FARMACOGENÉTICA**

Trabalho submetido por
Duarte de Carvalho Pereira
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro

fevereiro de 2023

Dedicatória

Dedico esta monografia aos meus pais, por todo o apoio emocional e financeiro ao longo destes anos de estudo.

Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer à Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro por ter aceite ser a minha orientadora da minha tese final de curso, por todo o apoio e paciência.

Quero agradecer aos meus amigos e colegas de curso, a Maria, a Margarida, a Susana e a Rita por sermos sempre um grupo unido e estarmos sempre disponíveis uns para os outros.

Agradeço também à restante da turma por todas as aventuras que passamos ao longo destes cinco anos de faculdade.

Agradeço aos meus amigos de infância da aldeia por estarem sempre presentes na minha vida, tanto pessoal como académica.

Agradeço aos restantes professores por todo o apoio e preparação de excelência que deram.

Agradeço ao meu namorado, Francisco, por todo o apoio que me deu ao longo destes últimos meses.

Agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz e a todos os docentes e não-docentes que estiveram presentes no meu percurso e me ajudaram a evoluir como pessoa e como futuro profissional de saúde.

Agradeço à Prof. Doutora Patrícia Cavaco Silva pelo excelente papel como coordenadora de curso e por ter despertado um amor enorme pela atividade farmacêutica de carácter comunitário, que é a área que pretendo seguir para o meu futuro.

Resumo

Esta monografia tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre o cancro do pulmão e o impacto que a farmacogenética tem na medicina personalizada. É um dos cancros mais comuns tanto em homens como mulheres com uma taxa de mortalidade elevada em todo o mundo. Histologicamente divide-se em dois subtipos: carcinoma pulmonar de células não pequenas (CPCNP) (~85% dos casos) e carcinoma pulmonar de pequenas células (CPCP) (~15%). No CPCNP, vários genes estão frequentemente mutados, incluindo *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1* e *MET*. Essas mutações podem influenciar a resposta ao tratamento e a sobrevida dos pacientes com CPCNP. Já no CPCP, as mutações genéticas mais comuns são encontradas em genes que codificam proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular e na supressão tumoral, como TP53, RB1 e PTEN. Essas mutações podem afetar a eficácia do tratamento e a sobrevida dos pacientes com CPCP. A grande maioria dos tratamentos estão direcionados para indivíduos com CPCNP. A quimioterapia é a terapêutica sistêmica mais convencionalmente utilizada. Atua nas células que se dividem, lesionando o seu DNA e impedindo que se multipliquem. Atualmente estão identificados quatro alvos terapêuticos aprovados e direcionados para os genes *EGFR*, *ALK*, *ROS* e *BRAF*. Uma das mutações mais relevantes no gene *EGFR* é a T790M no exão 20, que é encontrada em 50% dos indivíduos que adquiriram resistência aos inibidores desta proteína. Um exemplo de terapêutica em quimioterapia para as CPCNP consiste na utilização de dupletos de platina, cisplatina ou carboplatina. Apesar da sua aceitação, os seus resultados clínicos são relativamente baixos e a sua eficácia varia de indivíduo para indivíduo. Devido à existência de vários polimorfismos nos genes (*ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*, *MDM2*, *MTHFR*, *MTR* e *SLC19A1*), estes podem contribuir para uma variação individual na resposta à sobrevivência na quimioterapia à base de platina. Estudos recentes indicam ainda outros polimorfismos, como no gene *ABCG2* que em combinação com o *SLC31A1* podem ter resultados significativos para os indivíduos que recebem quimioterapia à base de platina. A compreensão e o estudo dos polimorfismos genéticos que estão na base de uma resposta à terapêutica são fundamentais para que possamos obter um sucesso na terapêutica a aplicar a cada indivíduo. Palavras-chave: Cancro do pulmão, farmacogenética e farmacogenómica, quimioterapia, polimorfismo.

Abstract

This monograph aims to carry out a narrative review on lung cancer and the impact that pharmacogenetics has on personalized medicine. It is one of the most common cancers in both men and women with a high mortality rate worldwide. It is divided into two subtypes: non-small cell lung cancer (NSCLC) (~85% of cases) and small cell lung cancer (SCLC) (~15%).

In NSCLC, several genes are frequently mutated, including *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *BRAF*, *ROS1* and *MET*. These mutations may influence response to treatment and survival in patients with NSCLC.

In SCLC, the most common genetic mutations are found in genes that encode proteins involved in cell cycle regulation and tumor suppression, such as TP53, RB1 and PTEN. These mutations may affect treatment efficacy and survival in patients with SCLC. Most treatments are directed towards individuals with NSCLC.

Chemotherapy is the most conventionally used systemic therapy. It acts on dividing cells, damaging their DNA, and preventing them from multiplying. Currently, four approved and directed therapeutic targets for the *EGFR*, *ALK*, *ROS* and *BRAF* genes are identified. One of the most relevant mutations in the *EGFR* gene is T790M in exon 20, which is found in 50% of patients who acquire resistance to inhibitors of this protein.

An example of chemotherapy therapy for NSCLC is the use of platinum, cisplatin, or carboplatin doublets. Despite its acceptance, its clinical results are relatively low, and its effectiveness varies from patient to patient.

Due to the existence of several polymorphisms in the genes (*ERCC1*, *ERCC2*, *XRCC1*, *MDM2*, *MTM2*, *MTHFR*, *MTR* and *SLC19A1*), these may contribute to individual variation in response to survival in platinum-based chemotherapy. Recent studies also indicate other polymorphisms, such as the *ABCG2* gene, which in combination with *SLC31A1* can have significant results for patients receiving platinum-based chemotherapy.

The understanding and study of the genetic polymorphisms that are at the base of a response to therapy are fundamental so that we can achieve success in the therapy to be applied to everyone.

Keywords: Lung cancer, pharmacogenetic and pharmacogenomics, chemotherapy, polymorphism.

Índice

| | |
|--|----|
| Índice de Figuras..... | 7 |
| Índice de Tabelas | 8 |
| Lista de Abreviaturas | 9 |
| 1. Introdução | 11 |
| 2. Farmacogenética e Farmacogenómica | 15 |
| 3. Cancro do Pulmão: Epidemiologia | 17 |
| 4. Características Clínicas..... | 19 |
| 5. Diagnóstico | 21 |
| 6. Métodos de Ensaio..... | 24 |
| 7. A genética das Células Tumorais vs Células Normais..... | 26 |
| 8. A Terapêutica Instituída..... | 30 |
| 9. Genes Envolvidos na Metabolização dos Fármacos usados no Cancro do Pulmão32 | |
| 9.1. <i>CYP1A1</i> | 35 |
| 9.2. <i>CYP2C8</i> | 36 |
| 9.3. <i>CYP2D6</i> | 37 |
| 9.4. <i>CYP3A4</i> | 39 |
| 9.5. <i>UGT1A1</i> | 41 |
| 9.6. <i>ABCB1</i> | 42 |
| 10. Fármacos Mais Utilizados no Tratamento do Cancro do Pulmão e sua Farmacogenética | 43 |
| 10.1. Platinas | 43 |
| 10.1.1 Cisplatina..... | 44 |
| 10.1.2 Carboplatina | 45 |
| 10.1.3 Oxaliplatina | 46 |
| 10.1.1.1.BRCA1..... | 46 |
| 10.1.1.2.ERCC1 | 48 |
| 10.1.1.3.ERCC2 | 48 |
| 10.1.1.4.XRCC1..... | 49 |
| 10.1.1.5.MDM2 | 50 |
| 10.1.1.6.MTHFR..... | 50 |
| 10.1.1.7.MTR..... | 51 |
| 10.1.1.8.SLC19A1 | 51 |
| 10.2 Pemetrexed..... | 52 |
| 10.3 Erlotinib | 53 |
| 10.4 Gefitinib | 54 |
| 10.5 Crizotinib | 55 |

Cancro do Pulmão - Abordagem em Farmacogenética

| | | |
|------|----------------------------------|----|
| 10.6 | Afatinib | 55 |
| 10.7 | Pembrolizumab | 57 |
| 11 | Perspetivas Futuras | 59 |
| 12 | Conclusão | 61 |
| 13 | Referências Bibliográficas | 63 |

Índice de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Adaptado de Mirsadaghi e Larijani (2017) | 13 |
| Figura 2 - Distinção entre Farmacogenética e Farmacogenómica. Adaptado de Roden et al. (2016) | 16 |
| Figura 3 - Variações farmacogenéticas e farmacogenómicas com impacto na resposta ao tratamento, genótipos (entre parênteses) listados dentro de cada caixa. Os genótipos foram relatados como eram um prognóstico e um resultado em osteossarcoma de alto grau (HGOS). Genes, polimorfismos e descritos nos estudos originais. Polimorfismos genéticos ou genótipos para os quais resultados contraditórios os genótipos correspondentes (entre parênteses) são listados dentro de cada caixa. Os genótipos foram relatados estão marcados em negrito. Os polimorfismos de genes incluídos nas caixas verdes (lado esquerdo) são aqueles que foram indicados para impactar favoravelmente no resultado dos indivíduos (Park et al. 2020). | 34 |
| Figura 4 - Vias metabólicas da amitriptilina e nortriptilina (Koh et al. 2019). | 38 |
| Figura 5 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o DNA.(Wang et al. 2021a) | 44 |

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Estádios do Cancro do Pulmão, Barata FJ, Costa AF. Carcinoma do pulmão de pequenas células – Estado da arte e perspectivas futuras. Rev Port Pneumol. 2007; XIII(4): 587-604.23

Lista de Abreviaturas

NGS - Sequenciação de Nova Geração;

EGFR - Recetor do fator de crescimento epitelial

ALK - recetor da tirosina quinase

qPCR - PCR em Tempo Real

IHC - Ensaio Imuno-histoquímico

DNA – ácido desoxirribonucleico

CP – Cancro do Pulmao

CPCP – Cancro do Pulmão de Células Pequenas

CPCNP – Cancro do Pulmão de Células Não Pequenas

GL – Gânglios Linfáticos

CYP – Citocromo P450

UGT – Glucuronosiltransferase

PD-1 – Recetor de morte celular programada 1

1. Introdução

A farmacogenética é uma área da genética que estuda como as diferenças genéticas individuais podem influenciar a resposta de um indivíduo a medicamentos. Ela explora como os genes afetam a farmacocinética (como o corpo processa e metaboliza medicamentos) e a farmacodinâmica (como os medicamentos afetam o corpo) (Santarpia et al. 2016a).

Os avanços na tecnologia genómica permitiram que os cientistas identificassem muitas variações genéticas que podem afetar a resposta individual aos medicamentos. Isso é importante, pois as diferenças genéticas podem explicar por que algumas pessoas respondem bem a um medicamento, enquanto outras sofrem efeitos secundários ou não respondem ao tratamento (Catarata et al. 2021).

A farmacogenética tem o potencial de ajudar os médicos a personalizar os tratamentos para cada indivíduo, com base nas suas características genéticas individuais, maximizando a eficácia do tratamento e minimizando os efeitos secundários (Larissa et al. 2016).

A análise genética pode ajudar a identificar e caracterizar os indivíduos que beneficiaram das concentrações e doses farmacológicas instituídas e prever os efeitos secundários que podem ocorrer. Ajuda a selecionar o tratamento mais adequado para cada indivíduo, melhorando a eficácia e minimizando os efeitos secundários (Catarata et al. 2021).

Devido à grande diversidade de respostas a fármacos, ou seja, o facto de o mesmo tratamento farmacológico apresentar respostas diferentes com relação a eficácia e toxicidade interindividual, torna-se crucial a aplicação da farmacogenética. Permite identificar o que causa essa variação nas respostas, e então obter uma terapêutica personalizada, baseada na individualidade genética, que resultará num tratamento mais eficiente e seguro e com menor toxicidade (Park, Thigpen, and Lee 2020).

A farmacogenética é importante porque as pessoas diferem na forma como os organismos metabolizam os fármacos. Algumas pessoas podem metabolizar um fármaco muito rapidamente, o que pode resultar em níveis insuficientes no sangue para serem

eficazes. Outras pessoas podem metabolizar o mesmo fármaco muito lentamente, o que pode levar a níveis tóxicos no sangue (Martinez et al. 2021; Swart et al. 2019).

Além disso, a farmacogenética pode ajudar a prever quais indivíduos são mais propensos a contrair efeitos secundários de determinados fármacos. Isso permite que os médicos personalizem o tratamento para cada indivíduo, minimizando os efeitos secundários e melhorando a eficácia do tratamento (Assaraf et al. 2019).

O cancro do pulmão é uma das patologias que cada vez é mais importante a individualização do tratamento com base na genética do indivíduo, e para isso a farmacogenética tem um papel crucial a desempenhar.

Aqui, a farmacogenética torna-se uma ferramenta crucial, porque existem muitos fármacos disponíveis que podem ser usados no tratamento, mas cada um tem eficácia e toxicidade diferentes e para diferentes indivíduos (Schirripa et al. 2017).

Em resumo, a farmacogenética é uma ferramenta importante para personalizar o tratamento médico e melhorar a eficácia e segurança dos fármacos (Claire Saadeh, David Bright, and Danielle Rustem 2019).

Introdução

O modelo tradicional de desenvolvimento de novas moléculas para tratamento de doenças, que não leva em consideração a Farmacogenética, segue uma abordagem linear, começando pela descoberta e validação da estrutura molecular, passando por ensaios pré-clínicos e fases de testes clínicos, e terminando com a aprovação do medicamento para comercialização (fase I até fase IV). No entanto, adotando o método da medicina personalizada, esse processo assume um modelo circular, em que mesmo após a descoberta da indicação terapêutica ideal para o fármaco em estudo, novas sugestões de tratamento podem surgir com base na identificação de novos polimorfismos genéticos. A Farmacogenética, portanto, é uma abordagem essencial para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e personalizados no combate ao cancro do pulmão e outras doenças (figura 1) (Mirsadaghi & Larijani, 2017).

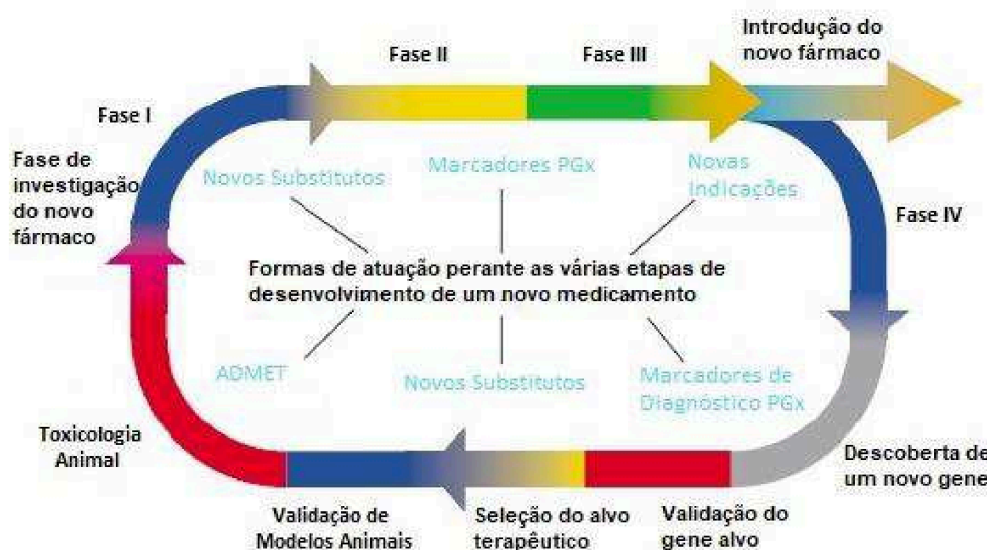


Figura 1 - Adaptado de Mirsadaghi e Larijani (2017)

Legenda: ADMET, Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade; Marcadores PGx, marcadores farmacogenéticos.

O objetivo principal desta monografia é compreender e explicar não só o cancro do pulmão, como o papel da farmacogenética aplicada a este e os seus potenciais benefícios na terapêutica.

Os materiais utilizados para a realização desta monografia foram os seguintes:

- Artigos científicos e revisões de literatura sobre farmacogenética no cancro do pulmão publicados nos últimos dez anos;
- Livros de referência sobre farmacogenética e cancro do pulmão;
- Bases de dados como PubMed, PharmGKB e Google Scholar, com palavras-chave utilizadas: “cancro do pulmão”, “farmacogenética”, “farmacogenómica”, “quimioterapia” e “genética”.
- Guias clínicos e protocolos de tratamento para o cancro do pulmão.

Em geral, a análise farmacogenética pode fornecer informações valiosas para a seleção de terapias personalizadas e para a previsão da resposta ao tratamento em indivíduos com cancro do pulmão (Jai N. Patel; et al. 2018).

2. Farmacogenética e Farmacogenómica

É importante falar de ambas e conhecer as suas diferenças, de forma a identificar o, ou os tratamentos mais vantajosos e eficazes para o doente, consoante as mutações génicas associadas ao cancro (Martinez et al. 2021).

A farmacogenética e a farmacogenómica são duas áreas da farmacologia que se concentram na relação entre o genótipo de um indivíduo e a sua resposta a medicamentos.

A farmacogenética estuda como as variações genéticas individuais podem influenciar a maneira como um fármaco é metabolizado, absorvido, distribuído e eliminado pelo corpo. Essas variações genéticas podem afetar a eficácia e a segurança dos medicamentos, bem como a probabilidade de ocorrerem efeitos secundários. Por exemplo, alguns indivíduos podem ter mutações em genes envolvidos na metabolização de um medicamento, o que pode levar a percentagens mais elevadas do fármaco no sangue do que o normal, levando a um risco aumentado de efeitos adversos (Hattinger et al. 2020).

Já a farmacogenómica estuda como as informações genéticas podem ser usadas para personalizar o tratamento de um indivíduo com medicamentos. A farmacogenómica utiliza informações genómicas e outras informações clínicas para prever a resposta a um medicamento específico e ajustar a dose ou escolher um medicamento alternativo para melhorar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais. A farmacogenómica também pode ajudar a identificar novos alvos terapêuticos e desenvolver medicamentos personalizados para indivíduos com base nas suas características genéticas (Ramirez et al. 2017).

A figura em baixo (figura 2) explica de forma simplificada essas mesmo distinção entre a farmacogenética e a farmacogenómica.

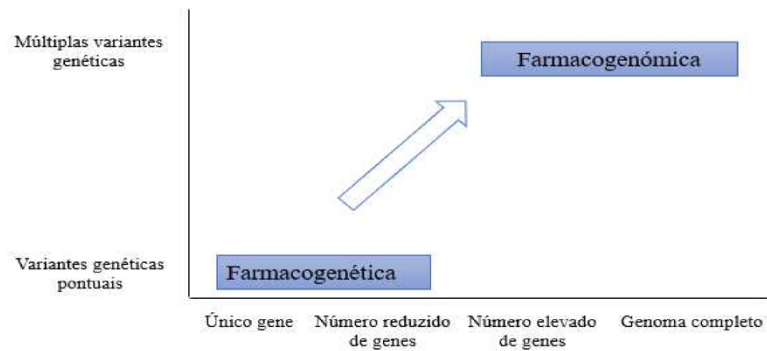


Figura 2 - Distinção entre Farmacogenética e Farmacogenómica. Adaptado de Roden et al. (2016)

Em resumo, a farmacogenética concentra-se nas variações genéticas individuais que afetam a maneira como um medicamento é processado no corpo, enquanto a farmacogenómica usa essas informações para personalizar o tratamento de um indivíduo com medicamentos. Ambas as áreas são importantes para desenvolver tratamentos mais eficazes e personalizados, reduzindo os riscos de efeitos colaterais e melhorando a qualidade de vida dos mesmos (Jai N. Patel; et al. 2018).

3. Cancro do Pulmão: Epidemiologia

O cancro do pulmão é um dos tipos mais comuns de cancro em todo o mundo e é a principal causa de morte por cancro em muitos países. A incidência e a mortalidade por cancro do pulmão variam amplamente entre países e regiões, mas a doença afeta homens e mulheres em todo o mundo (Maarten J. Deenen; et al. 2011).

A seguir estão algumas das estatísticas mais recentes sobre a epidemiologia do cancro do pulmão a nível mundial:

- O cancro do pulmão é o segundo tipo de cancro mais comum em todo o mundo, com cerca de 2,2 milhões de novos casos em 2020, representando 11,4% de todos os novos casos de cancro. É a principal causa de morte por cancro em todo o mundo, com cerca de 1,8 milhões de mortes em 2020 (Martinez et al. 2021).
- A maioria dos casos de cancro do pulmão (85%) está associada ao tabagismo, incluindo o tabagismo ativo e passivo. No entanto, cerca de 15% dos casos ocorrem em não fumadores (Santarpia et al. 2016).
- A incidência e a mortalidade por cancro do pulmão variam amplamente entre países e regiões. As taxas mais elevadas de incidência e mortalidade ocorrem em países com altas taxas de tabagismo, como a China, os Estados Unidos e a Rússia.
- O cancro do pulmão afeta homens e mulheres em todo o mundo, embora a incidência seja mais alta em homens. Em 2020, houve cerca de 1,2 milhão de novos casos de cancro do pulmão em homens e cerca de 1 milhão de novos casos em mulheres (Peñas-LLedó et al. 2020).
- A maioria dos casos de cancro do pulmão é diagnosticada em pessoas com mais de 65 anos. Cerca de 2/3 dos diagnósticos ocorrem em pessoas com mais de 65 anos e a mediana de idade ao diagnóstico é de cerca de 70 anos (Lareau, Slatore, and Smyth 2021)
- A sobrevivência em cinco anos para o cancro do pulmão varia amplamente, dependendo do estágio do cancro no momento do diagnóstico. A sobrevivência é maior para casos diagnosticados em estágios iniciais e diminui à medida que o cancro progride. A taxa de sobrevivência global em cinco anos para todos os estágios combinados é de cerca de 21% (Lareau et al. 2021).

Cancro do Pulmão – Abordagem em Farmacogenética

A maioria dos casos está associada ao tabagismo, mas a doença também pode ocorrer em não fumadores (Wang et al. 2018).

Em conclusão, o cancro do pulmão é uma doença comum e mortal que afeta homens e mulheres em todo o mundo (Claire Saadeh et al. 2019).

A prevenção, prognóstico e tratamento eficaz são fundamentais para melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida dos indivíduos com cancro do pulmão (Danesi et al. 2008).

4. Características Clínicas

O cancro do pulmão é uma doença maligna que se origina nas células dos pulmões. É uma doença que pode apresentar diferentes tipos de sintomas e sinais, dependendo do estágio do cancro e de outras características individuais do indivíduo (Wheate and Collins 2003).

Alguns dos sintomas e sinais mais comuns do cancro do pulmão incluem:

- Tosse persistente ou agravamento da tosse crónica;
- Falta de ar ou dificuldade para respirar (dispneia);
- Dor no peito que piora com a respiração profunda, riso ou tosse;
- Perda de peso inexplicável;
- Fadiga;
- Infecções respiratórias recorrentes, como bronquite ou pneumonia;
- Chiado no peito;
- Rouquidão ou mudanças na voz;
- Expetoração com sangue ou muco (hemoptise);
- Inchaço do pescoço e do rosto.

Os sintomas e sinais acima não são exclusivos do cancro do pulmão e podem ser causados por outras doenças pulmonares e não pulmonares. É importante que um médico avalie os sintomas e sinais e realize uma série de exames para confirmar o diagnóstico de cancro do pulmão (Lareau, Slatore, and Smyth 2021).

5. Diagnóstico

O diagnóstico do cancro do pulmão envolve uma combinação de exames e testes, incluindo:

- Radiografia ou tomografia computadorizada (TC) do tórax: esses exames de imagem podem detetar lesões pulmonares e outros sinais de cancro do pulmão.
- Biópsia: um procedimento em que uma pequena amostra de tecido é retirada do pulmão e examinada ao microscópio para determinar se há células cancerígenas presentes.
- Exames Hematológicos: esses testes podem ser usados para avaliar a função dos órgãos, incluindo o fígado e os rins, e para detetar a presença de proteínas específicas que podem indicar a presença de cancro do pulmão.

Uma vez que o cancro do pulmão é diagnosticado, é importante determinar o estágio do cancro, que indica o quanto o cancro se espalhou no corpo. O estágio do cancro do pulmão pode ser determinado por meio de uma série de exames, incluindo tomografia computadorizada, ressonância magnética, PET-CT e biópsia de gânglios linfáticos (GL) (Wu et al. 2015).

A biópsia de GL é um procedimento que envolve a remoção de um ou mais gânglios para fins diagnósticos. Os gânglios são pequenas estruturas em forma de feijão que fazem parte do sistema linfático, que é responsável pela produção e transporte de células imunológicas pelo corpo (Catarata et al. 2021).

A biópsia de GL é frequentemente realizada para investigar a presença de células cancerígenas no gânglio. Se o cancro se espalhou a partir de um tumor primário, é comum que ele se espalhe para os GL próximos antes de se espalhar para outras partes do corpo. Portanto, a biópsia de gânglios pode ajudar a determinar a extensão do cancro e guiar o tratamento adequado (Zhang et al. 2020).

Existem várias maneiras de realizar a biópsia de GL. A biópsia pode ser feita por aspiração com agulha fina, por excisão de gânglios ou por biópsia guiada por imagem.

O método escolhido depende do tamanho e da localização do gânglio, da presença de outros tecidos ao redor e do objetivo da biópsia.

A biópsia é geralmente realizada em meio hospital ou clínico por um cirurgião, oncologista ou radiologista especializado em procedimentos de biópsia.

Antes do procedimento, pode ser administrada anestesia local ou geral, dependendo do tipo de biópsia a ser realizada (Maarten J. Deenen; et al. 2011).

Após a biópsia, o/os GL(s), são enviados para um laboratório para análise. Os resultados da biópsia podem ajudar a determinar o tipo de cancro, a extensão da doença e a orientar o tratamento adequado (Hanna et al. 2021).

O cancro do pulmão é geralmente dividido em três estádios ou fases com base em como o tumor se espalhou e a extensão da doença. Esses estádios são determinados por meio de exames e testes, como tomografias, radiografias, biópsias, entre outros.

As três fases do cancro do pulmão são (tabela 1):

Tabela 1 - Estádios do Cancro do Pulmão, Barata FJ, Costa AF. Carcinoma do pulmão de pequenas células – Estado da arte e perspectivas futuras. Rev Port Pneumol. 2007; XIII(4): 587-604.

| | |
|------------------|---|
| Estádio I | Nesta fase, o tumor está localizado apenas no pulmão, sem se espalhar para outras áreas. O tumor pode ser de pequeno tamanho, com menos de 5 cm, ou maior, mas ainda restrito apenas ao pulmão. Geralmente, nessa fase, o tratamento é a cirurgia para a remoção do tumor. |
| Estádio II e III | Nesta fase, o tumor já pode ter crescido em tamanho e se espalhado para gânglio próximos ao pulmão ou para outras áreas próximas. O tratamento nessa fase pode envolver cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação desses tratamentos. |
| Estádio IV | Nesta fase, o cancro já se espalhou para outras partes do corpo, como fígado, ossos ou cérebro. O tratamento nessa fase é geralmente a quimioterapia ou imunoterapia para ajudar a controlar os sintomas e prolongar a vida do indivíduo, garantindo-lhe a melhor qualidade de vida possível. |

6. Métodos de Ensaio

Existem diferentes métodos de ensaio para a análise farmacogenética aplicada ao cancro do pulmão. Alguns dos métodos comuns incluem:

- **Sequenciação de Nova Geração (NGS):** O NGS é uma técnica que permite a análise de múltiplos genes simultaneamente, incluindo genes envolvidos na metabolização de fármacos e genes relacionados à carcinogénese. É útil para identificar mutações em genes específicos, como *EGFR*, *ALK* e *KRAS*, que podem afetar a resposta ao tratamento; (Schwarz, Gulilat, Kim, et al. 2019).
- **PCR em Tempo Real (qPCR):** A qPCR é uma técnica que permite a quantificação de DNA em tempo real. É útil para identificar polimorfismos genéticos em genes específicos que podem afetar a resposta ao tratamento; (Santarpia et al. 2016).
- **Hibridização de Sondas:** A hibridização de sondas é uma técnica que permite a análise de múltiplos alelos de genes simultaneamente. É útil para identificar polimorfismos genéticos em genes específicos que podem afetar a resposta ao tratamento;(Santarpia et al. 2016).
- **Ensaio Imuno-histoquímico (IHC):** O IHC é uma técnica que utiliza anticorpos específicos para identificar proteínas em amostras de tecido. É útil para a análise de biomarcadores como PD-L1, que é um indicador da resposta ao tratamento com inibidores de checkpoint imunológico como o pembrolizumab; (Liu et al. 2020).

- **Testes de Genotipagem:** Os testes de genotipagem são testes que identificam variantes genéticas específicas em genes relacionados à metabolização de fármacos ou à carcinogénese. Eles podem ser realizados por meio de sequenciação de DNA, qPCR ou outras técnicas (Assaraf et al. 2019).

Cada método de ensaio tem vantagens e limitações, e a escolha do método a ser usado dependerá dos objetivos específicos do estudo.

7. A genética das Células Tumorais vs Células Normais

As células tumorais do pulmão são caracterizadas por mutações genéticas que as diferem das células normais do pulmão. Essas mutações podem ocorrer em genes que regulam o crescimento e a proliferação celular, bem como em genes que estão envolvidos na reparação do DNA (Jai N. Patel; et al. 2018).

Uma das características genéticas mais comuns do cancro do pulmão é a presença de mutações nos genes *TP53* e *KRAS*. O gene *TP53* é conhecido como o "guardião do genoma" porque regula a integridade do DNA. As mutações nesse gene são encontradas em até 50% dos casos de cancro do pulmão e são consideradas um marcador de um mau prognóstico. Já as mutações no gene *KRAS* são encontradas em cerca de 20-30% dos casos de cancro do pulmão e estão associadas também a um mau prognóstico (Maarten J. Deenen; et al. 2011).

Outras mutações genéticas frequentes no cancro do pulmão incluem mutações no gene *EGFR*, que estão presentes em cerca de 15% dos casos de cancro do pulmão. Essas mutações são mais comuns em pessoas que nunca fumaram e estão associadas a uma maior resposta aos tratamentos com inibidores de tirosina quinase.

Existem também mutações noutros genes, como o *ALK*, *ROSI* e *BRAF*, que são encontrados numa pequena percentagem dos casos de cancro do pulmão, mas que são importantes para direcionar tratamentos específicos.

O gene *ALK* (Anaplastic Lymphoma Kinase) é um gene que codifica para uma proteína quinase que desempenha um papel importante no desenvolvimento embrionário do sistema nervoso central. No entanto, algumas alterações genéticas, como translocações ou mutações no gene *ALK*, podem levar à sua ativação anormal e descontrolada, promovendo o crescimento e a proliferação celular desordenada que podem levar ao desenvolvimento de alguns tipos de cancro, como o CP (Tolios et al. 2020).

Em condições normais, o gene *ALK* é regulado e expresso em baixos níveis em tecidos saudáveis. No entanto, em algumas células cancerígenas, ocorrem translocações

que levam à fusão do gene *ALK* com outros genes, criando uma proteína híbrida ALK-fusão. Essa proteína híbrida resultante é então hiperativa e desregulada, promovendo o crescimento e a proliferação celular anormal que levam ao desenvolvimento de tumores (Peñas-Lledó et al. 2020).

Os inibidores de ALK, como o crizotinibe, foram desenvolvidos para interromper especificamente a atividade da proteína hiperativa ALK-fusão, bloqueando assim o crescimento e a proliferação celular desordenada e ajudando no tratamento de alguns tipos de cancro, como o CP com rearranjos do gene *ALK*.

O gene *ROS1* (c-Met) codifica uma proteína do tipo recetor de tirosina quinase (RTK) que está envolvida no crescimento celular, proliferação e diferenciação. Esse gene é responsável pela produção da proteína ROS1, que se localiza na membrana celular (Rocco et al. 2020).

O mecanismo de ação do gene *ROS1* é semelhante ao do gene *ALK*, uma vez que ambas as proteínas são recetores de tirosina quinase e estão envolvidas na sinalização celular. Mutação ou reorganização do gene ROS1 pode levar à ativação anómala dessa proteína, resultando num crescimento celular descontrolado e consequentemente cancro.

Assim como o gene *ALK*, as mutações do gene *ROS1* são mais comuns em certos tipos de cancro, como no CPCNP. Essas mutações podem ser detetadas por testes genéticos e, se identificadas, podem orientar o tratamento com terapias direcionadas que visam inibir a atividade anómala da proteína ROS1 (Wang et al. 2021a).

O gene *BRAF* (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) é um gene que codifica uma proteína que atua na via de sinalização MAPK/ERK (Matos, de Almeida, and Nóbrega 2019).

Essa via está envolvida no controlo de processos celulares como crescimento, proliferação e sobrevivência.

Mutação neste gene é frequentemente associada a diferentes tipos de cancro, incluindo melanoma, cancro colorretal e cancro do pulmão. A mutação mais comum no gene *BRAF* é substituição de uma valina por um ácido glutâmico na posição 600 (V600E). Essa mutação leva a uma ativação constitutiva da proteína BRAF e, conseqüentemente, a uma hiper ativação da via MAPK/ERK.

Isso pode levar a um crescimento e proliferação celular descontrolados, características do cancro. O inibidor de *BRAF*, como o Vemurafenib, é um fármaco utilizado no tratamento de melanoma com mutação V600E em BRAF. Esse medicamento tem como objetivo inibir a ação da proteína BRAF mutante, diminuindo essa hiper ativação da via MAPK/ERK e, assim, controlando o crescimento e proliferação celular descontrolados.

Em contraste, as células normais do pulmão apresentam um conjunto de genes sem mutações significativas e regulam o seu crescimento e divisão celular de maneira controlada e coordenada. Essas células também possuem mecanismos de reparação de DNA que ajudam a manter a sua integridade genética e evitar o desenvolvimento de mutações que possam levar ao cancro (Claire Saadeh et al. 2019).

Em resumo, as células tumorais do pulmão apresentam um perfil genético diferente das células normais do pulmão com alterações genéticas cujo conhecimento é importante para orientar o tratamento do cancro do pulmão, bem como para a investigação de novas terapias específicas para as diferentes mutações génicas (Jai N. Patel; et al. 2018).

8. A Terapêutica Instituída

O tratamento do cancro do pulmão depende do estágio e tipo do tumor, além de fatores como a idade e estado geral de saúde do indivíduo.

Existem várias opções terapêuticas, que incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia.

Cada uma dessas terapias tem diferentes mecanismos de ação que visam interromper o crescimento e a disseminação das células tumorais (Koshkaryev et al. 2013).

A cirurgia é frequentemente realizada para remover o tumor do pulmão, juntamente com parte do tecido pulmonar circundante, e é mais eficaz em tumores que não se espalharam para outras partes do corpo (Venditto and Szoka 2013).

A radioterapia utiliza radiação de alta energia para destruir as células tumorais. Pode ser usada como tratamento principal ou como complemento à cirurgia ou quimioterapia.

A quimioterapia é um tratamento sistêmico que utiliza fármacos para matar as células cancerígenas em todo o corpo. Os medicamentos quimioterápicos afetam as células que se dividem rapidamente, incluindo as células cancerígenas. Eles podem ser administrados por via oral ou intravenosa e podem ser usados como tratamento único ou combinados com outros tratamentos. A terapia alvo utiliza fármacos que visam especificamente as proteínas envolvidas no crescimento e disseminação do tumor. Esses medicamentos podem ser administrados por via oral ou intravenosa e têm menos efeitos colaterais do que a quimioterapia convencional (Assaraf et al. 2019).

A imunoterapia é um tratamento que estimula o sistema imunológico do indivíduo a reconhecer e atacar as células tumorais. Os medicamentos imunoterápicos são administrados por via intravenosa e podem ter menos efeitos secundários do que outros tratamentos.

Cancro do Pulmão – Abordagem em Farmacogenética

Em resumo, existem várias opções terapêuticas para o cancro do pulmão, que incluem cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia alvo e imunoterapia (Martinez et al. 2021).

Cada uma dessas terapias tem diferentes mecanismos de ação que visam interromper o crescimento e a disseminação das células cancerígenas.

O tratamento escolhido dependerá do estágio e tipo do tumor, bem como da condição geral do indivíduo (Hattinger et al. 2020).

9. Genes Envolvidos na Metabolização dos Fármacos usados no Cancro do Pulmão

A metabolização dos fármacos no cancro do pulmão é regulada por vários genes, incluindo os do sistema enzimático do citocromo P450 (CYPs) e os transportadores de membrana celular. Esses genes têm um papel crucial na determinação da eficácia e da toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento do cancro do pulmão (Schwarz, Gulilat, and Kim 2019).

Os genes *CYPs* são responsáveis pela biotransformação de muitos fármacos, incluindo quimioterápicos, em compostos mais solúveis e menos tóxicos, que são posteriormente excretados pelo organismo. Vários estudos têm mostrado que as variações genéticas nos genes *CYP* podem influenciar a atividade enzimática e, conseqüentemente, a eficácia e a toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento do CP (Olivera et al. 2019).

Por exemplo, uma mutação no gene *CYP2D6* está associada a uma redução da atividade enzimática, o que pode levar a uma maior toxicidade dos medicamentos. Por outro lado, uma variação no gene *CYP3A4* pode resultar numa atividade enzimática aumentada, o que pode reduzir a eficácia dos medicamentos (Goetz et al. 2018).

Os transportadores de membrana celular, como a proteína P-glicoproteína (P-gp), também desempenham um papel importante na metabolização dos fármacos. Essas proteínas atuam como bombas que removem os fármacos do interior das células tumorais, reduzindo sua eficácia. Várias mutações nesses genes foram identificadas em indivíduos com cancro do pulmão e podem influenciar a resposta ao tratamento (Tolios et al. 2020).

Em resumo, os genes envolvidos na metabolização dos fármacos no cancro do pulmão incluem os do sistema enzimático do citocromo P450 e os transportadores de membrana celular, que têm um papel crucial na determinação da eficácia e da toxicidade dos medicamentos utilizados no tratamento do cancro do pulmão. O conhecimento desses

genes é importante para a personalização do tratamento e para a escolha de terapias mais eficazes e com menos efeitos colaterais para cada indivíduo (Peñas-LLedó et al. 2020).

Os inibidores de tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKIs) são uma classe de fármacos utilizados no tratamento de certos tipos de cancro do pulmão que apresentam mutações ativadoras do EGFR (Rocco et al. 2020).

No entanto, a eficácia desses medicamentos varia devido à farmacogenética individual do indivíduo.

A farmacogenética do EGFR-TKIs envolve principalmente as variantes genéticas do gene *CYP3A4* e *CYP3A5*, que codificam as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos no fígado. Algumas variantes nesses genes podem levar a uma redução na atividade enzimática, o que pode aumentar os níveis de EGFR-TKIs no organismo e aumentar o risco de toxicidade (Wang et al. 2021a).

Por outro lado, outras variantes podem aumentar a atividade enzimática e diminuir a eficácia do tratamento.

Além disso, a presença de mutações específicas do *EGFR*, como a mutação T790M, pode levar à resistência aos EGFR-TKIs. O teste genético para essas mutações pode ajudar a prever a resposta do indivíduo ao tratamento e orientar a escolha do medicamento mais adequado (Ma et al. 2021).

Com base na farmacogenética individual do indivíduo, o médico pode ajustar a dose e o regime de tratamento dos EGFR-TKIs para garantir a eficácia e minimizar os efeitos colaterais. A personalização do tratamento com base na genética do indivíduo é uma área em crescimento na prática clínica e tem o potencial de melhorar a eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento do CP (Matos, de Almeida, and Nóbrega 2019).

Genes Envolvidos na Metabolização dos Fármacos usados no Cancro do Pulmão

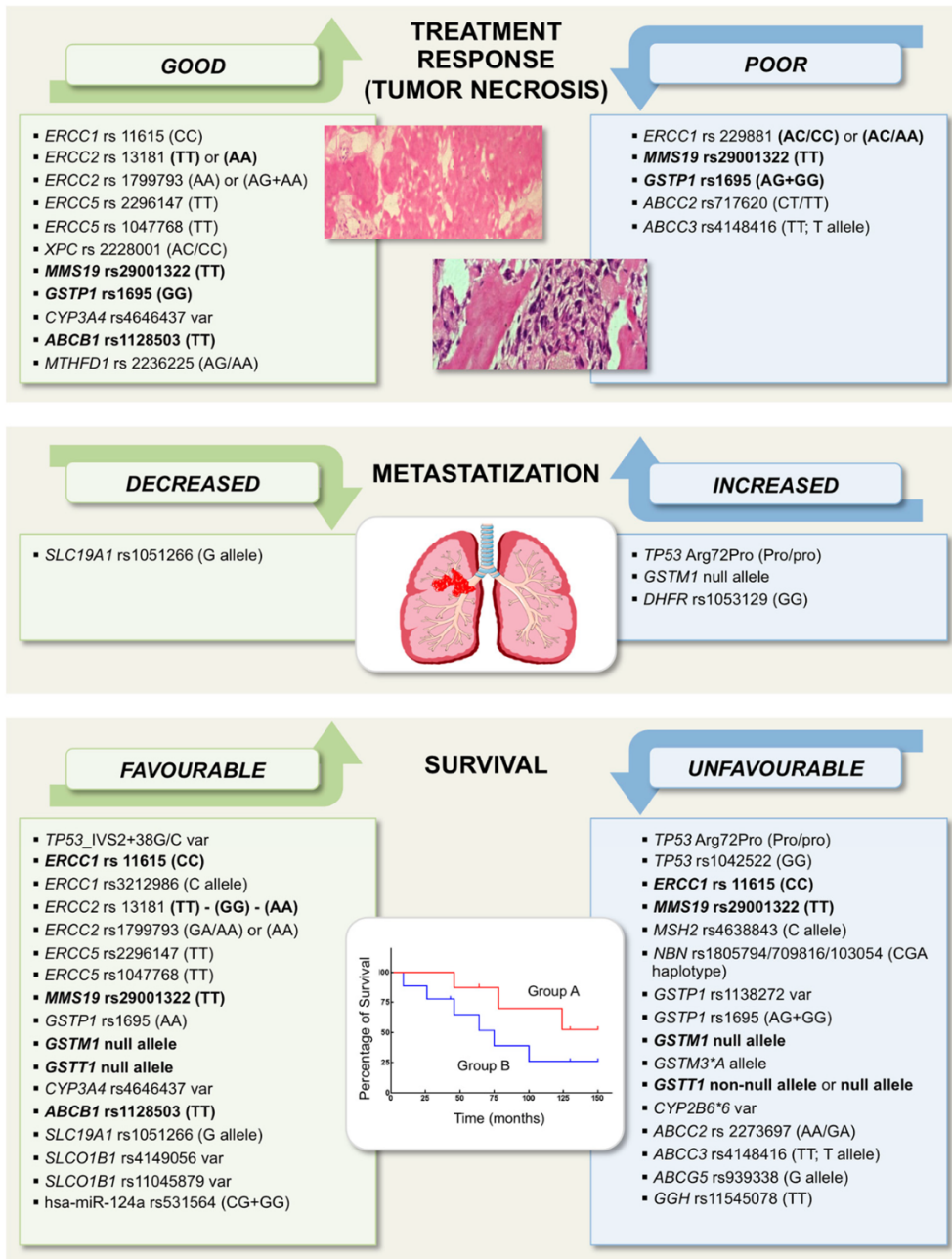


Figura 3 - Variações farmacogenéticas e farmacogenómicas com impacto na resposta ao tratamento, genótipos (entre parênteses) listados dentro de cada caixa. Os genótipos foram relatados como eram um prognóstico e um resultado em osteossarcoma de alto grau (HGOS). Genes, polimorfismos e descritos nos estudos originais. Polimorfismos genéticos ou genótipos para os quais resultados contraditórios os genótipos correspondentes (entre parênteses) são listados dentro de cada caixa. Os genótipos foram relatados estão marcados em negrito. Os polimorfismos de genes incluídos nas caixas verdes (lado esquerdo) são aqueles que foram indicados para impactar favoravelmente no resultado dos indivíduos (Park et al. 2020).

Existem vários genes envolvidos na metabolização de fármacos utilizados no tratamento do cancro do pulmão. Alguns dos principais genes e as suas enzimas correspondentes incluem:

9.1. *CYP1A1*

É um gene que codifica a enzima citocromo P450 1A1, que é responsável por metabolizar uma variedade de compostos químicos, incluindo carcinógenos ambientais. Esta enzima tem um papel importante na metabolização de toxinas e na ativação de pró-fármacos, bem como no metabolismo de substâncias que podem levar ao desenvolvimento de células tumorais (Swart et al. 2019).

No caso do CP, o *CYP1A1* tem sido associado à metabolização de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que são carcinógenos ambientais encontrados no fumo de cigarro, poluição do ar e outras fontes. Estudos sugerem que variantes genéticas do *CYP1A1* podem afetar a capacidade do organismo de metabolizar esses carcinógenos, aumentando o risco de desenvolver CP (Wang et al. 2021b).

Esta enzima é responsável pela metabolização de alguns fármacos usados no tratamento do cancro do pulmão, como paclitaxel e docetaxel (Polakis 2016).

Variantes genéticas do *CYP1A1* podem afetar a capacidade do organismo de metabolizar esses fármacos, alterando a sua eficácia e aumentando o risco de efeitos secundários (Schwarz, Gulilat, Kim, et al. 2019).

Portanto, o estudo do *CYP1A1* na farmacogenética do CP pode ser importante para identificar indivíduos que possam ter maior risco de desenvolver a doença e para personalizar o tratamento com base nas características genéticas individuais de cada um (Maarten J. Deenen; et al. 2011).

9.2. *CYP2C8*

Esta enzima é responsável pela metabolização de alguns inibidores de tirosina quinase usados no tratamento do CP. É um gene que codifica uma enzima do citocromo P450, que é responsável pela metabolização de uma variedade de compostos, incluindo agentes hipoglicemiantes, anti-inflamatórios não-esteroides (AINEs), estatinas, anticonvulsivantes, entre outros (Jai N. Patel; et al. 2018).

Alguns exemplos de fármacos metabolizados pelo *CYP2C8* incluem:

- Pioglitazona, um hipoglicemiante utilizado no tratamento do diabetes tipo 2;
- Paclitaxel, um quimioterápico utilizado no tratamento de diversos tipos de cancro;
- Rosuvastatina, uma estatina utilizada no tratamento da hipercolesterolemia;
- Repaglinida, um hipoglicemiante utilizado no tratamento do diabetes tipo 2;
- Ibuprofeno, um AINE utilizado para aliviar dor e inflamação.(Wang et al. 2011)

Este gene é altamente expresso no fígado e é responsável pela metabolização de cerca de 5% dos medicamentos clinicamente utilizados em quimioterapia. No contexto do CP, o *CYP2C8* tem sido associado à metabolização de medicamentos utilizados no tratamento da doença, como paclitaxel e erlotinibe (Claire Saadeh et al. 2019).

Variantes genéticas desse gene podem afetar a eficácia do tratamento e aumentar o risco de efeitos secundários.

Por exemplo, o *CYP2C8* pode ser responsável pela metabolização do paclitaxel em um metabólito ativo, que é responsável pelos efeitos anti tumorais do medicamento. Variantes genéticas do *CYP2C8* podem afetar a capacidade do organismo de metabolizar o paclitaxel no seu metabólito ativo, reduzindo a eficácia do tratamento.

Da mesma forma, o *CYP2C8* também pode ser responsável pela metabolização do erlotinibe, que é um inibidor da tirosina quinase usado no tratamento de indivíduos com CPNPC.

O estudo do *CYP2C8* na farmacogenética do cancro do pulmão pode ajudar a identificar indivíduos que podem ter maior risco de efeitos colaterais ou que podem responder melhor a determinados medicamentos (Maarten J. Deenen et al. 2011b).

Consequentemente, pode permitir a personalização do tratamento com base nas características genéticas individuais de cada indivíduo, maximizando a eficácia do tratamento e minimizando os efeitos secundários.

9.3. *CYP2D6*

Esta enzima é responsável pela metabolização de alguns inibidores de tirosina quinase usados no tratamento do CP, como o genitinib.

É um gene que codifica uma enzima do citocromo P450, que é responsável pela metabolização de uma ampla variedade de medicamentos, incluindo antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina (representado na figura 4), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (como a fluoxetina e a paroxetina), antiarrítmicos (como a propafenona e a flecainida), analgésicos opioides (como a codeína e o tramadol), entre outros. É importante ressaltar que a atividade da enzima CYP2D6 é altamente variável entre indivíduos devido a polimorfismos genéticos, o que pode influenciar a eficácia e segurança desses fármacos (Ingelman-Sundberg et al. 2007; Koh et al. 2019).

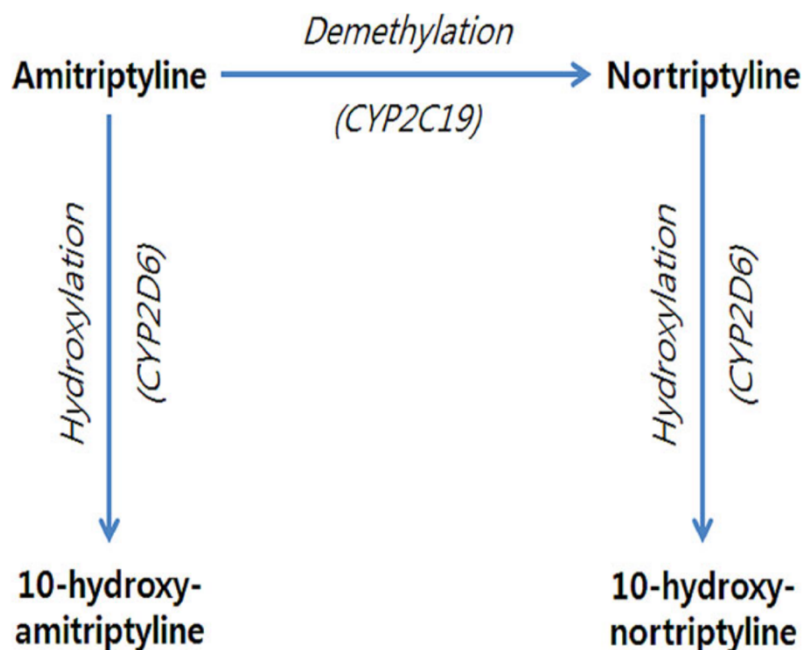


Figura 4 - Vias metabólicas da amitriptilina e nortriptilina (Koh et al. 2019).

Metaboliza também muitos dos medicamentos usados no tratamento do CP. O *CYP2D6* é altamente expresso no fígado, mas também é encontrado em outros tecidos do corpo, incluindo os pulmões. Variantes genéticas no *CYP2D6* podem afetar a capacidade do organismo de metabolizar medicamentos, o que pode levar a diferenças na eficácia e nos efeitos colaterais dos tratamentos (Assaraf et al. 2019).

Por exemplo, o *CYP2D6* é um importante mediador da metabolização da codeína em morfina, que é o metabólito ativo responsável pelo alívio da dor.

Variantes genéticas que afetam a atividade do *CYP2D6* podem afetar a capacidade do organismo de converter a codeína em morfina, o que pode reduzir a eficácia da medicação no alívio da dor.

No contexto do CP, o *CYP2D6* tem sido associado à metabolização de medicamentos como o tamoxifeno e a venlafaxina, que são usados no tratamento do cancro da mama e da depressão, respectivamente. Além disso, a terapia de combinação com o tamoxifeno e inibidores da aromatase (por exemplo, letrozol) é usada para reduzir o risco de recorrência do cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas (Martinez et al. 2021).

No entanto, a atividade do *CYP2D6* também afeta a metabolização do letrozol e, portanto, a eficácia da terapia de combinação. A farmacogenética do *CYP2D6* no CP pode ajudar a identificar indivíduos que têm um risco aumentado de efeitos secundários ou que podem responder melhor a determinados medicamentos (Schirripa et al. 2017).

Isso pode permitir a personalização do tratamento com base nas características genéticas individuais de cada indivíduo, maximizando a eficácia do tratamento e minimizando os efeitos secundários.

9.4. *CYP3A4*

Esta enzima é responsável pela metabolização de muitos quimioterápicos usados no tratamento de CP, como docetaxel, paclitaxel, vinblastina e vimblastina; (Rocco et al. 2020).

Pertence ao grupo de citocromos P450, que são responsáveis pelo metabolismo de uma grande variedade de substâncias no organismo, incluindo drogas e toxinas. O *CYP3A4* é especialmente importante na metabolização de muitos medicamentos usados no tratamento de doenças, como cancro, hipertensão e infeções (Wang et al. 2021a).

O *CYP3A4* é encontrado principalmente no fígado, mas também é expresso em outros tecidos, como intestino, rim e pulmão.

Esta enzima é responsável por oxidar uma ampla variedade de compostos, incluindo esteróides, ácidos gordos, vitaminas e fármacos, e pode afetar a eficácia e a toxicidade dessas substâncias (Ma et al. 2021).

Em relação ao CP, o *CYP3A4* tem sido estudado porque essa enzima é responsável pelo metabolismo de muitos medicamentos usados no tratamento dessa doença, como quimioterápicos e inibidores de tirosina quinase.

A atividade do *CYP3A4* pode afetar a eficácia e a toxicidade desses medicamentos e, portanto, pode ter um impacto na resposta do indivíduo ao tratamento (Matos et al. 2019).

Além disso, a expressão do *CYP3A4* pode variar em diferentes indivíduos com cancro, o que pode levar a diferenças na metabolização das drogas e, conseqüentemente, na resposta ao tratamento. Estudos têm mostrado que a expressão aumentada do *CYP3A4* em indivíduos com cancro pode estar associada a uma maior resistência aos medicamentos, enquanto a expressão diminuída pode aumentar a toxicidade dos fármacos (Swart et al. 2019).

Assim, a farmacogenética do *CYP3A4* no cancro tem o potencial de personalizar o tratamento e melhorar a eficácia dos medicamentos. Identificar a expressão e atividade do *CYP3A4* em cada indivíduo pode ajudar a seleccionar o

tratamento mais apropriado e ajustar a dose dos medicamentos para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos secundários (Koshkaryev et al. 2013).

9.5. *UGT1A1*

É uma enzima de metabolização II pertencente à família das Uridina Difosfato Glicuronosiltransferases (UGTs) responsável pela conjugação de moléculas endógenas e exógenas com ácido glicurónico para aumentar a solubilidade e excreção dessas moléculas do corpo. Desempenha um papel importante na metabolização de muitos fármacos, incluindo alguns utilizados no tratamento do cancro do pulmão, como o irinotecano e o SN-38 (Claire Saadeh et al. 2019).

O irinotecano é um pró-fármaco que é convertido em SN-38, um inibidor da topoisomerase I, que é tóxico para as células cancerígenas. No entanto, a toxicidade do SN-38 também pode afetar as células normais, levando a efeitos secundários indesejados (Martinez et al. 2021).

A variabilidade genética no gene *UGT1A1* tem sido associada a diferenças na atividade enzimática e, portanto, pode influenciar a eficácia e toxicidade dos fármacos metabolizados por essa enzima (Catarata et al. 2021).

Uma variante comum no gene *UGT1A1* é a *UGT1A1*28*, que está associada a uma diminuição da atividade da enzima e a um aumento da exposição ao SN-28, levando a um aumento do risco de efeitos secundários graves, como neutropenia e diarreia.

Por outro lado, uma variante rara do gene *UGT1A1*6*, está associada a uma atividade enzimática mais elevada, o que pode levar a uma menor eficácia do tratamento (Wang et al. 2021b).

A genotipagem do gene *UGT1A1* pode ajudar a identificar indivíduos que podem ter um risco aumentado de efeitos colaterais com fármacos metabolizados por essa enzima. Isso pode permitir uma dose mais precisa do medicamento e a escolha de um tratamento alternativo para reduzir a toxicidade (Felix 2021).

9.6. *ABCB1*

Esta proteína é uma bomba de efluxo de fármacos que pode afetar a farmacocinética de muitos fármacos usados no tratamento do CP.

É um gene que codifica uma proteína transportadora de membrana conhecida como P-glicoproteína (P-gp). Essa proteína está envolvida na expulsão de substâncias estranhas e tóxicas, incluindo muitos medicamentos, para fora das células.

A P-gp é encontrada em muitos tecidos do corpo, incluindo os pulmões.

A expressão do gene *ABCB1* pode afetar a absorção, distribuição e eliminação de muitos medicamentos utilizados no tratamento do cancro do pulmão, especialmente os inibidores da tirosina quinase e os quimioterápicos (Schwarz, Gulilat, Kim, et al. 2019).

As variações no gene *ABCB1* podem influenciar a atividade da proteína P-gp e, portanto, afetar a eficácia e toxicidade desses fármacos.

A farmacogenética do *ABCB1* pode ser importante na previsão da resposta e toxicidade de certos medicamentos no tratamento do cancro do pulmão, ajudando a personalizar a terapia para cada indivíduo (Santarpia et al. 2016b).

A variação genética nesses genes pode levar a diferenças na eficácia e toxicidade dos fármacos usados no tratamento do CP. Por isso, a análise farmacogenética pode ajudar a identificar indivíduos que podem ter uma maior probabilidade de responder a um determinado tratamento ou que têm um risco aumentado de efeitos secundários graves.

A identificação desses indivíduos pode ajudar a personalizar o tratamento do cancro de pulmão e melhorar a eficácia e segurança do tratamento (Liu et al. 2020).

10. Fármacos Mais Utilizados no Tratamento do Cancro do Pulmão e sua Farmacogenética

Existem vários fármacos utilizados em farmacogenética no tratamento do cancro do pulmão, alguns dos quais incluem:

10.1. Platinas

As platinas são uma classe de quimioterápicos frequentemente utilizados no tratamento do cancro do pulmão (Claire Saadeh et al. 2019).

Esses medicamentos incluem cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, que atuam ligando-se ao DNA das células tumorais e impedindo a sua replicação e divisão celular.

Além disso, mutações nos genes relacionados à reparação do DNA, como *BRCA1* e *BRCA2*, também podem influenciar a resposta das células tumorais às platinas.

A farmacogenética do tratamento com platinas pode ser útil na seleção do melhor tratamento para cada indivíduo, levando em consideração o seu perfil genético individual e a probabilidade de resposta e toxicidade aos medicamentos (Martinez et al. 2021).

Por exemplo, indivíduos com mutações no gene *BRCA1* ou *BRCA2* podem ter uma resposta melhor às platinas, enquanto aqueles com polimorfismos em enzimas metabólicas específicas podem estar em maior risco de toxicidade (Hattinger et al. 2020).

10.1.1 Cisplatina

A cisplatina é um agente quimioterápico que faz parte da classe das platinas, frequentemente utilizada no tratamento do cancro do pulmão.

A cisplatina atua ligando-se ao DNA das células tumorais e causando ligações cruzadas que impedem a replicação e divisão celular, levando à morte das células tumorais, como está representado na figura 5 abaixo descrita (Hattinger et al. 2020).

A metabolização da cisplatina é complexa e envolve diversas enzimas, incluindo aquelas pertencentes à família CYP e UGT, que podem influenciar a eficácia e toxicidade do fármaco (Schwarz, Gulilat, and Kim 2019).

Polimorfismos genéticos em enzimas metabólicas específicas, como *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4* e *UGT1A1*, podem afetar a taxa de metabolização da cisplatina e, assim, a sua eficácia e toxicidade (Ramirez et al. 2017).

A farmacogenética da cisplatina pode ser útil na seleção do melhor tratamento para cada indivíduo, levando em consideração o seu perfil genético individual e a probabilidade de resposta e toxicidade à droga (Olivera et al. 2019).

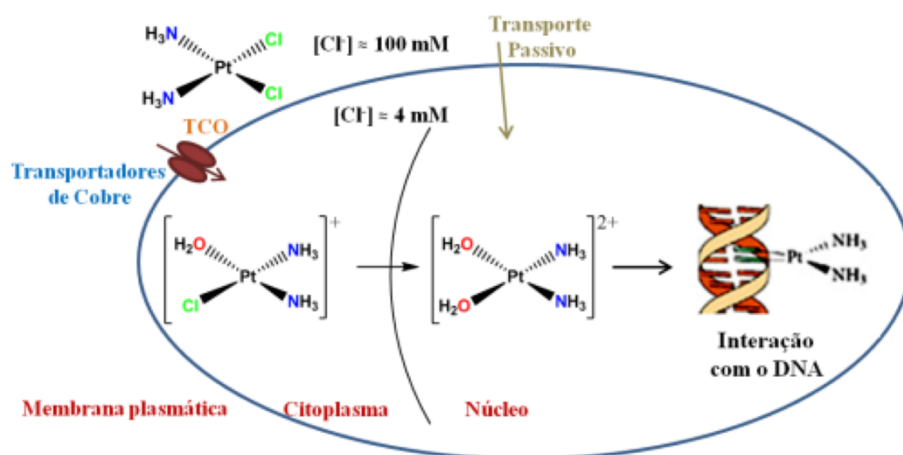


Figura 5 - Representação esquemática da entrada da cisplatina na célula e sua posterior ligação com o DNA.(Wang et al. 2021a)

10.1.2 Carboplatina

A carboplatina é um medicamento antineoplásico, da classe das platinas, utilizado no tratamento de diversos tipos de cancro, incluindo o CP (Liu et al. 2020).

É similar à cisplatina, mas tem uma toxicidade renal inferior e uma toxicidade mielossupressora (queda da produção de células sanguíneas) ligeiramente menor (Wheate and Collins 2003).

A carboplatina é frequentemente usada em combinação com outros medicamentos no tratamento do CPCNP, em que é administrada por via intravenosa, geralmente a cada três semanas (Hamilton and Rath 2018).

10.1.3 Oxaliplatina

A oxaliplatina é um medicamento antineoplásico, da classe das platinas, utilizado principalmente no tratamento de cancro colorretal avançado (Santarpia et al. 2016a).

No entanto, também pode ser usado no tratamento de outros tipos de cancro, incluindo o CP. A oxaliplatina é frequentemente administrada em combinação com outros medicamentos, como a 5-fluorouracila e o leucovorin, em esquemas de quimioterapia para tratar o CPCP (Catarata et al. 2021).

A oxaliplatina funciona interagindo com o DNA das células cancerígenas, formando ligações cruzadas que impedem a divisão celular e induzem a apoptose (morte celular programada) (Reis 2006).

Como outras drogas da classe das platinas, a oxaliplatina pode ter efeitos secundários, como neuropatia periférica (dor, formigueiro e sensibilidade reduzida nas mãos e pés), náuseas, vômitos, diarreia e supressão da medula óssea (redução da produção de células sanguíneas) (Hanna et al. 2021).

A seguir descrevem-se os principais genes com responsabilidades para a farmacogenética para o tratamento com platinas.

10.1.1.1. BRCA1

O gene *BRCA1* (BReast CAncer gene 1) é bem conhecido por seu papel na predisposição hereditária ao cancro da mama e ovário, mas estudos recentes também o relacionam ao cancro do pulmão. Algumas mutações no gene *BRCA1* aumentam o risco de cancro do pulmão, principalmente em mulheres fumadoras. Além disso, pesquisas indicam que pacientes com CP que apresentam mutações no *BRCA1* podem responder melhor a terapias direcionadas que inibem a proteína PARP, o que sugere a importância da farmacogenética nesse cenário. Estudos clínicos estão a decorrer para avaliar a eficácia

dessas terapias em pacientes com mutações no *BRCA1* e cancro do pulmão (Koh et al. 2019).

Existem evidências que sugerem uma associação entre mutações no gene *BRCA2* e o aumento do risco de cancro de pulmão. Alguns estudos mostraram que indivíduos com mutações no *BRCA2* têm um risco duas a três vezes maior de desenvolver cancro de pulmão em comparação com a população em geral (Su et al. 2011).

No entanto, a associação entre *BRCA2* e cancro de pulmão não é tão forte quanto a associação com cancro da mama e ovário. Uma possível explicação para essa associação é que o *BRCA2* desempenha um papel na reparação do DNA danificado, e a exposição a carcinógenos do tabaco pode levar a danos no DNA que o *BRCA2* não pode reparar adequadamente em indivíduos com mutações no gene (Su et al. 2011).

No entanto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente a relação entre *BRCA2* e cancro de pulmão. É importante notar que as mutações no *BRCA2* são mais comumente associadas ao cancro de mama e ovário, e os testes genéticos para mutações no *BRCA2* geralmente são recomendados apenas para indivíduos com histórico pessoal ou familiar desses tipos de cancro. (Wang et al. 2018).

10.1.1.2. ERCC1

O gene *ERCC1* (Excision Repair Cross-Complementation Group 1) codifica para uma proteína envolvida na reparação do DNA danificado e na regulação do ciclo celular.

Alguns estudos indicam que variantes genéticas no gene *ERCC1* podem estar associadas à resposta ao tratamento com quimioterapia em pacientes com cancro do pulmão.

Em relação à farmacogenética, uma variante genética específica do *ERCC1*, chamada de rs11615, tem sido estudada em relação à eficácia da quimioterapia à base de platina no tratamento do CP. Esta variante pode estar associada a um melhor prognóstico e resposta ao tratamento com platina em pacientes com CPCNP. No entanto, mais estudos são necessários para confirmar essas associações e estabelecer a relevância clínica da genotipagem do *ERCC1* na prática médica (Koh et al. 2019).

10.1.1.3. ERCC2

O *ERCC2*, também conhecido como XPD (Xeroderma Pigmentosum group D), é um gene humano que codifica para uma proteína envolvida na reparação do DNA danificado por diferentes agentes, como a radiação ultravioleta e certos quimioterápicos.

O papel do gene *ERCC2* na farmacogenética está relacionado com a sua capacidade de metabolizar e reparar danos no DNA induzidos por quimioterápicos utilizados no tratamento de diferentes tipos de cancro. Vários estudos têm demonstrado uma associação entre polimorfismos no gene *ERCC2* e a resposta ao tratamento com quimioterápicos, nomeadamente em cancros do pulmão, mama e cólon (Claire Saadeh et al. 2019).

Em relação ao cancro do pulmão, alguns estudos sugerem que indivíduos com determinados polimorfismos no gene *ERCC2* podem apresentar uma maior sensibilidade à quimioterapia com platina, enquanto outros estudos sugerem que estes mesmos

polimorfismos podem estar associados a uma menor eficácia do tratamento com a mesma classe de fármacos (Jai N. Patel; et al. 2018).

Assim, a avaliação do perfil genético de um doente com cancro do pulmão pode ajudar na escolha do tratamento mais adequado e na determinação da dose ótima do fármaco a administrar, contribuindo assim para uma terapia mais eficaz e personalizada.

10.1.1.4.XRCCI

O *XRCCI* é um gene envolvido na reparação do DNA e na manutenção da integridade genómica.

A sua proteína é essencial para a reparação de lesões no DNA, como aquelas causadas por danos oxidativos e alquilantes (Yuan et al. 2020).

Variantes genéticas no gene *XRCCI* podem levar a uma diminuição na capacidade de reparo do DNA, o que pode aumentar a suscetibilidade a danos no DNA e contribuir para o desenvolvimento de cancro.

No contexto da farmacogenética, as variantes genéticas no gene *XRCCI* podem afetar a resposta do paciente ao tratamento com quimioterapia, uma vez que muitos agentes quimioterápicos exercem seus efeitos através da indução de danos no DNA (Caiola, Brogini, and Marabese 2014).

Estudos têm investigado a relação entre variantes genéticas no *XRCCI* e a eficácia e toxicidade de diferentes agentes quimioterápicos, como a cisplatina e o paclitaxel, em diversos tipos de cancro, incluindo o CP (Su et al. 2011).

No entanto, os resultados desses estudos ainda são controversos e mais pesquisas são necessárias para determinar o papel específico do *XRCCI* na farmacogenética do CP (Yuan et al. 2020).

10.1.1.5.MDM2

O **MDM2** é um gene que codifica uma proteína que regula a atividade do gene p53. O gene p53 é um importante supressor tumoral e está envolvido no controlo do ciclo celular e da apoptose.

A proteína MDM2, por sua vez, regula a atividade do p53, promovendo a sua degradação e inibindo sua função de supressão tumoral. Em termos de farmacogenética, tem sido investigado o papel de polimorfismos no gene MDM2 na resposta a terapias para o cancro (Zhuo et al. 2012).

Por exemplo, alguns estudos sugerem que pacientes com determinados polimorfismos no *MDM2* podem apresentar maior resposta ao tratamento com agentes quimioterápicos como a cisplatina, utilizado no tratamento do CP. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar completamente o papel da variação genética no *MDM2* na resposta a terapias contra o cancro (Caiola et al. 2014).

10.1.1.6.MTHFR

O gene **MTHFR** codifica a enzima metilenotetrahidrofolato redutase, que está envolvida no metabolismo do ácido fólico e na síntese de DNA e proteínas. O polimorfismo C677T do gene *MTHFR* é bastante estudado na farmacogenética, pois indivíduos homocigotos para a variante T apresentam uma redução na atividade enzimática, levando a níveis elevados de homocisteína no sangue (Zhuo et al. 2012).

Isso pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Além disso, esse polimorfismo pode interferir na resposta a alguns medicamentos que dependem do ácido fólico para sua atividade, como metotrexato, 5-fluorouracil e sulfonamidas, entre outros (Yuan et al. 2020).

10.1.1.7.MTR

O gene *MTR* (metionina sintase redutase) é responsável por codificar a enzima MTR, que é importante na regulação dos níveis de homocisteína e síntese de metionina. A homocisteína é um aminoácido que, quando em excesso no organismo, pode causar danos nas células e aumentar o risco de doenças cardiovasculares (Jai N. Patel; et al. 2018).

Em relação à farmacogenética, polimorfismos no gene MTR podem afetar a atividade da enzima e influenciar a metabolização de alguns medicamentos.

Por exemplo, estudos mostram que pacientes com o polimorfismo C2756A no gene *MTR* apresentam maior risco de toxicidade ao tratamento com metotrexato, um medicamento utilizado no tratamento de alguns tipos de cancro, como o cancro do pulmão (Assaraf et al. 2019).

Além disso, polimorfismos nesse gene também estão associados a alterações na resposta a outros medicamentos, como a ciclofosfamida e a cisplatina.

10.1.1.8.SLC19A1

O *SLC19A1* é um gene que codifica a proteína transportadora de folato 1, também conhecida como transportador de folato reduzido 1 (RFC1). Esta proteína é responsável pelo transporte de folato para dentro das células, onde é essencial para a síntese de DNA e para a manutenção da integridade cromossómica (Martinez et al. 2021).

Vários medicamentos utilizados no tratamento de diferentes tipos de cancro, como o metotrexato e a pemetrexede, são análogos do folato e utilizam esta proteína para entrar nas células cancerígenas e inibir a sua proliferação.

Polimorfismos no gene *SLC19A1* podem afetar a atividade desta proteína, influenciando a eficácia e toxicidade desses medicamentos.

Por exemplo, estudos indicam que indivíduos com variantes genéticas que reduzem a atividade do transportador de folato apresentam maior risco de toxicidade hematológica associada ao metotrexato, enquanto aqueles com variantes que aumentam a atividade da proteína podem ter menor eficácia do tratamento. A farmacogenética do *SLC19A1* pode, portanto, ser importante para ajustar as doses desses medicamentos e evitar efeitos secundários graves (Yuan et al. 2020).

10.2 Pemetrexed

É um medicamento utilizado no tratamento do cancro do pulmão, mais especificamente no tipo de cancro do pulmão denominado carcinoma de células não pequenas (CPCNP) (Kraag and Mikami 2017).

É um agente quimioterápico que atua inibindo a síntese de ácido fólico, o que impede a proliferação de células tumorais.

O pemetrexed é administrado por via intravenosa e é frequentemente utilizado em combinação com outros fármacos, como a cisplatina. É utilizado principalmente em indivíduos com estágio avançado de CPCNP, mas também pode ser utilizado em estágios iniciais da doença (Larissa et al. 2016).

A farmacogenética do pemetrexed tem sido estudada e tem sido encontrada uma correlação entre certos polimorfismos genéticos e a eficácia e toxicidade do medicamento. Por exemplo, estudos têm mostrado que indivíduos com a variante T do polimorfismo C677T no gene *MTHFR* podem apresentar maior toxicidade com o pemetrexed (Walko and West 2019).

Por isso, a determinação do genótipo do indivíduo pode ser útil na personalização da terapêutica com pemetrexed.

10.3 Erlotinib

É um fármaco inibidor da tirosina quinase utilizado no tratamento de vários tipos de cancro, incluindo o cancro do pulmão. Ele age inibindo a atividade da enzima tirosina quinase do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), impedindo a ativação da via de sinalização do *EGFR* e inibindo a proliferação celular (Claire Saadeh et al. 2019).

O Erlotinib é usado principalmente no tratamento do cancro de pulmão de células não pequenas (CPCNP) que apresenta mutação no *EGFR*, que é um biomarcador utilizado para a seleção de indivíduos que podem se beneficiar desse tratamento (Jai N. Patel; et al. 2018).

A eficácia do erlotinib pode variar entre os indivíduos devido à farmacogenética individual. O erlotinib é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 no fígado, e algumas variantes genéticas nesse gene podem levar a uma redução na atividade enzimática, o que pode aumentar os níveis de erlotinib no organismo e aumentar o risco de toxicidade. Por outro lado, outras variantes podem aumentar a atividade enzimática e diminuir a eficácia do tratamento (Maarten J. Deenen et al. 2011a).

Além disso, a presença de mutações específicas do *EGFR*, como a mutação T790M, pode levar à resistência ao erlotinib. O teste genético para essas mutações pode ajudar a prever a resposta do indivíduo ao tratamento e orientar a escolha do medicamento mais adequado (Assaraf et al. 2019).

Este fármaco também pode ser usado em combinação com outros fármacos para o tratamento de outros tipos de cancro (Martinez et al. 2021).

O fármaco é administrado por via oral e pode causar efeitos secundários, como diarreia, erupções cutâneas, náuseas, vômitos e perda de apetite.

A farmacogenética pode desempenhar um papel importante na determinação da eficácia e toxicidade do Erlotinib, uma vez que os polimorfismos em genes como o *CYP3A4* e o *ABCG2* podem afetar o metabolismo e a excreção do fármaco,

respetivamente. Além disso, a presença ou ausência de mutações específicas no gene EGFR pode influenciar a resposta do indivíduo ao tratamento com Erlotinib (Costa 2020).

10.4 Gefitinib

É um fármaco que pertence à classe dos inibidores da tirosina quinase do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR-TKIs). É utilizado no tratamento de indivíduos com CP avançado ou metastático com mutações que ativam o EGFR. O gefitinib funciona impedindo a atividade da enzima tirosina quinase, que é responsável por sinalizar a proliferação e sobrevivência das células tumorais (Hattinger et al. 2020).

A eficácia do gefitinib pode variar entre os indivíduos devido à farmacogenética individual. O gefitinib é metabolizado principalmente pela enzima CYP3A4 no fígado, e algumas variantes genéticas nesse gene podem levar a uma redução na atividade enzimática, o que pode aumentar os níveis de gefitinib no organismo e aumentar o risco de toxicidade. Por outro lado, outras variantes podem aumentar a atividade enzimática e diminuir a eficácia do tratamento (Claire Saadeh et al. 2019).

Através da inibição do *EGFR*, o gefitinib ajuda a retardar o crescimento e a disseminação das células tumorais no organismo.

O gefitinib é geralmente administrado por via oral, em forma de comprimido. É importante ressaltar que o uso de gefitinib pode estar associado a efeitos colaterais, como diarreia, fadiga, erupções cutâneas e náuseas, entre outros.

Portanto, é fundamental que o tratamento seja acompanhado por um profissional de saúde especializado, que irá monitorizar a evolução do indivíduo e ajustar a dose do medicamento, se necessário (Jai N. Patel; et al. 2018; Maarten J. Deenen; et al. 2011).

10.5 Crizotinib

É um inibidor de tirosina quinase que atua seletivamente em recetores de hepatócitos de fator de crescimento (c-MET) e anaplastic lymphoma kinase (*ALK*).

É usado no tratamento de indivíduos com CPCNP com rearranjos do gene *ALK*. A eficácia do crizotinib é devido ao fato de que a fusão do gene *ALK* resulta em uma quinase ativa, e o crizotinib é capaz de inibir a atividade dessa quinase, diminuindo a proliferação das células tumorais (Martinez et al. 2021; Schirripa et al. 2017).

A farmacogenética do tratamento com crizotinib é importante, uma vez que algumas mutações no gene *ALK* podem resultar em resistência ao crizotinib.

Por exemplo, a mutação *ALK L1198F* foi associada à resistência ao crizotinib.

10.6 Afatinib

É um fármaco utilizado no tratamento do cancro do pulmão, especialmente em tumores que apresentam mutações do gene *EGFR* (receptor do fator de crescimento epidérmico) (Hattinger et al. 2020).

Ele pertence a uma classe de fármacos conhecidas como inibidores da tirosina quinase. Esses inibidores bloqueiam a atividade da proteína quinase, que é necessária para o crescimento e sobrevivência das células cancerígenas.

O afatinib atua ligando-se irreversivelmente aos domínios intracelulares dos recetores do *EGFR*, inibindo a ativação da cascata de sinalização do recetor. O afatinib é considerado um inibidor de segunda geração do *EGFR*, que se liga a mais tipos de

mutações do *EGFR* do que outros inibidores de primeira geração, como o gefitinibe e o erlotinibe (del Re et al. 2012).

A farmacogenética pode desempenhar um papel importante na seleção de indivíduos para o tratamento com afatinib. Uma das mutações do gene *EGFR* que é especialmente sensível ao afatinib é a mutação do exão 19. (Olivera et al. 2019; Schwarz, Gulilat, and Kim 2019).

Os indivíduos com essa mutação tendem a ter melhores respostas ao tratamento com afatinib em comparação com aqueles com outras mutações ou sem mutações do *EGFR*. Testes genéticos podem ser usados para determinar se os indivíduos têm a mutação do exão 19 ou outras mutações do *EGFR* que podem responder ao tratamento com afatinib. Outros genes envolvidos na metabolização do afatinib incluem *CYP3A4* e *CYP3A5* (Zhuo et al. 2012).

Os polimorfismos nesses genes podem afetar a farmacocinética do afatinib, levando a diferenças na eficácia e toxicidade do tratamento. Por exemplo, os indivíduos que apresentam uma atividade reduzida do *CYP3A4* podem ter uma exposição mais elevada ao afatinib e maior risco de efeitos colaterais adversos (Tolios et al. 2020).

Em resumo, o afatinib é um inibidor da tirosina quinase utilizado no tratamento do cancro do pulmão com mutações do gene *EGFR*.

A farmacogenética pode desempenhar um papel importante, ajudando a identificar aqueles que têm maior probabilidade de responder bem ao tratamento e minimizando o risco de efeitos secundários (Peñas-LLedó et al. 2020; Rocco et al. 2020).

10.7 Pembrolizumab

É um medicamento imunoterápico utilizado no tratamento de vários tipos de cancro, incluindo o CP (Catarata et al. 2021a).

Ele pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores de checkpoint imunológico e atua bloqueando uma proteína chamada PD-1 (recetor de morte celular programada 1), que é encontrada em células T do sistema imunológico (Lareau et al. 2021).

A proteína PD-1 é um mecanismo de defesa natural do corpo que ajuda a prevenir o ataque do sistema imunológico às células saudáveis (Hanna et al. 2021).

No entanto, certos tipos de células cancerígenas podem produzir uma proteína chamada PD-L1, que se liga à PD-1 nas células T, desativando a resposta imunológica e permitindo que as células cancerígenas evitem ser atacadas pelo sistema imunológico (Kraag and Mikami 2017).

Ao bloquear a PD-1, o pembrolizumab permite que as células T ataquem as células cancerígenas, ajudando a combater o cancro (Walko and West 2019).

O medicamento é administrado por infusão intravenosa a cada 3 semanas. Assim como outros medicamentos, o pembrolizumab pode ter efeitos colaterais, incluindo fadiga, náusea, perda de apetite, diarreia e problemas respiratórios.

No entanto, em geral, é bem tolerado pelos indivíduos e tem demonstrado melhorar significativamente a sobrevida destes com CP metastático (Mistry et al. 2018).

11 Perspetivas Futuras

A farmacogenética tem um papel importante no tratamento do cancro do pulmão, permitindo aos médicos personalizar o tratamento de acordo com o perfil genético individual da pessoa.

Nos últimos anos, vários avanços na farmacogenética têm ocorrido e novas terapias têm sido desenvolvidas com base em informações genéticas (Kraag and Mikami 2017).

Algumas das perspetivas futuras na farmacogenética aplicada ao cancro do pulmão incluem:

1. Terapias alvo específicas: Novas terapias alvo específicas para mutações genéticas específicas estão sendo desenvolvidas e testadas em ensaios clínicos. Isso permite a escolha de medicamentos mais precisos, com maior eficácia e menor toxicidade;
2. Abordagem de combinação: Combinar terapias-alvo diferentes e/ou terapias-alvo com imunoterapia pode aumentar a eficácia do tratamento e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de resistência a medicamentos;
3. Genómica do cancro do pulmão: A sequenciação genómica de tumores de cancro pulmão está a ser cada vez mais acessível e está a ser usada para identificar novos alvos terapêuticos e personalizar o tratamento;
4. Farmacogenómica de larga escala: A análise genómica de grandes conjuntos de dados pode permitir a identificação de marcadores genéticos que ajudam a prever a eficácia e a toxicidade de medicamentos específicos em populações maiores;
5. Medicina de precisão: A medicina de precisão visa personalizar o tratamento com base nas características individuais de cada indivíduo, incluindo a genética. A farmacogenética é uma parte importante da medicina de precisão e pode ajudar a

Cancro do Pulmão – Abordagem em Farmacogenética

desenvolver tratamentos mais personalizados para indivíduos com cancro do pulmão.

Em resumo, a farmacogenética aplicada ao CP tem um grande potencial para melhorar o tratamento e os resultados dos indivíduos, e as perspetivas futuras incluem terapias alvo mais específicas, abordagens combinatórias, genómica do cancro do pulmão, análises de larga escala e medicina de precisão (Catarata et al. 2021; Kraag and Mikami 2017).

12 Conclusão

A farmacogenética é uma área de grande importância na medicina personalizada e, em particular, no tratamento do cancro do pulmão.

A variabilidade genética na resposta aos fármacos usados no tratamento do cancro do pulmão pode ser explicada pela influência de genes envolvidos na metabolização, transporte e sinalização celular.

A identificação desses genes e variantes genéticas pode ajudar a prever a resposta aos fármacos e personalizar o tratamento para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais.

Atualmente, existem alguns testes de farmacogenética disponíveis que podem ser usados na prática clínica para selecionar os fármacos mais adequados para cada indivíduo com cancro do pulmão.

À medida que novos avanços tecnológicos e de pesquisa surgem, espera-se que a farmacogenética possa ser cada vez mais utilizada na clínica oncológica para otimizar o tratamento e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos.

13 Referências Bibliográficas

Assaraf, Y. G., Brozovic, A., Gonçalves, A. C., Jurkovicova, D., Linē, A., Machuqueiro, M., Saponara, S., Sarmiento-Ribeiro, A. B., Xavier, C. P. R., & Vasconcelos, M. H. (2019). The multi-factorial nature of clinical multidrug resistance in cancer. *Drug Resistance Updates*, 46. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.100645>

Beresniak A., Medina-Lara A., Auray J.P., De Wever A., Praet J.C., Tarricone R., ... Duru G. (2015). Validation of the underlying assumptions of the quality-adjusted lifeyears outcome: results from the ECHOUTCOME European project. *Pharmacoeconomics*; 33 (1), 61–69. doi: 10.1007/s40273-014-0216-0.

Birdwell, K. A., Decker, B., Barbarino, J. M., Peterson, J. F., Stein, C. M., Sadee, W., ... MacPhee, I. A. M. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98(1), 19–24. doi.org/10.1002/cpt.113

Caiola, E., Brogini, M., & Marabese, M. (2014). Genetic markers for prediction of treatment outcomes in ovarian cancer. In *Pharmacogenomics Journal* (Vol. 14, Issue 5, pp. 401–410). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.32>

Carpenter, J. S., Rosenman, M. B., Knisely, M. R., Decker, B. S., Levy, K. D., e Flockhart, D. A. (2016). Pharmacogenomically actionable medications in a safety net health care system. *SAGE Open Medicine*, 4, 1-8. doi.org/10.1177/2050312115624333.

Claire Saadeh, David Bright, & Danielle Rustem. (2019). *Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice*.

Carrondo, A. P. (2010). Monitorização terapêutica de fármacos. *Revista Ordem Dos Farmacêuticos*, 95, 1–2.

Catarata, M. J., Lourenço, M., Martins, M. F., Frade, J., Pêgo, A., Cordeiro, C. R., Medeiros, R., & Ribeiro, R. (2021). Pharmacogenetics of advanced lung cancer: Predictive value of functional genetic polymorphism AGXT Pro11Leu in clinical outcome? *Pulmonology*, 27(2), 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.11.007>

Claire Saadeh, David Bright, & Danielle Rustem. (2019). *Precision Medicine in Oncology Pharmacy Practice*.

Crews, K. R., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Leeder, J. S., Klein, T. E., Caudle, K. E., ... Skaar, T. C. (2014). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 95(4), 376–382. doi.org/10.1038/clpt.2013.254

Danesi R, Di Paolo A, Bocci G, Crea F, Del Tacca M. Pharmacogenetics in oncology. *Eur J Cancer, Suppl* [Internet]. 2008;6(14):74–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejcsup.2008.06.021>

Dietel M, Jöhrens K, Laffert M, et al. update on predictive molecular pathology and its role in targeted cancer therapy: a review focussing on clinical relevance. *Cancer Gene Ther*. 2015;22:417–430.

D. Wang and S. J. Lippard, Cellular processing of platinum anticancer drugs, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, 4, 307–320.

Galvani E, Alfieri R, Giovannetti E, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: current status and future perspectives in the development of novel irreversible inhibitors for the treatment of mutant non-small cell lung cancer. *Curr Pharm Des*. 2013;19:818–832.

Giovannetti E, Erozcenci A, Smit J, et al. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81:103–122.

Goetz, M. P., Sangkuhl, K., Guchelaar, H. J., Schwab, M., Province, M., Whirl-Carrillo, M., Symmans, W. F., McLeod, H. L., Ratain, M. J., Zembutsu, H., Gaedigk, A., van Schaik, R. H., Ingle, J. N., Caudle, K. E., & Klein, T. E. (2018). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(5), 770–777. <https://doi.org/10.1002/cpt.1007>.

Gross S, Rahal R, Stransky N, et al. Targeting cancer with kinase inhibitors. *J Clin Invest*. 2015;125:1780–1789.

Referências Bibliográficas

Guchelaar HJ, Gelderblom H, Van Der Straaten T, et al. Pharmacogenetics in the cancer clinic: from candidate gene studies to next-generation sequencing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95:383–385.

Hattinger, C. M., Patrizio, M. P., Luppi, S., & Serra, M. (2020). Pharmacogenomics and pharmacogenetics in osteosarcoma: Translational studies and clinical impact. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 13, pp. 1–34). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21134659>

Hecht, J. R., Douillard, J. Y., Schwartzberg, L., Grothey, A., Kopetz, S., Rong, A., ... Sidhu, R. (2015). Extended RAS analysis for anti-epidermal growth factor therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 41(8), 653–659. doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.05.008

Hildebrandt MA, Gu J, Wu X. Pharmacogenomics of platinum-based chemotherapy in NSCLC. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5:745–755.

Hussar, D. A. (s.d.). Considerações gerais sobre resposta medicamentosa. Disponível em <http://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/medicamentos/fatores-que-afetam-a-respostamedicamentosa/considerações-gerais-sobre-resposta-medicamentosa>.

Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 116, Issue 3, pp. 496–526). <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004>

Jai N. Patel;, Lauren A. Wiebe;, Hnery M. Dunnenberg;, & Howard L. McLeod. (2018). *Value of Supportive Care Pharmacogenomics in Oncology Praticce.*

Jiang T, Ren S, Zhou C. Role of circulating-tumor DNA analysis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015;90(2).

Karachaliou N, Mayo-de-Las-Casas C, Molina-Vila MA, et al. Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment. *Ann Transl Med.* 2015;3:36.

Karachaliou N, Mayo-De Las Casas C, Queralt C, et al. Association of EGFR L858R Mutation in Circulating Free DNA With Survival in the EURTAC Trial. *JAMA Oncol.* 2015;1:149–157.

Koh, A., Pak, K. C., Choi, H. Y., Ryu, S., Choi, S. eun, Kim, K. S., Bae, K. S., & Lim, H. S. (2019). Quantitative Modeling Analysis Demonstrates the Impact of CYP2C19 and CYP2D6 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Amitriptyline and Its Metabolite, Nortriptyline. *Journal of Clinical Pharmacology*, 59(4), 532–540. <https://doi.org/10.1002/jcph.1344>

Larsen, J. E., & Minna, J. D. (2011). Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. In *Clinics in Chest Medicine* (Vol. 32, Issue 4, pp. 703–740). <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.003>

Liga Portuguesa Contra o Cancro (s.d.a). Cancro do pulmão. Consultado a 26/09/2017. Disponível em <https://www.ligacontracancro.pt/cancro-do-pulmao/>

Liu, J. Y., Zou, T., Yin, J. Y., Wang, Z., Wang, Y., Liu, Z. Q., Chen, J., & Chen, Z. W. (2020). Genetic variants in DNA mismatch repair pathway predict prognosis of lung cancer patients with receiving platinum-based chemotherapy. *Journal of Cancer*, 11(18), 5281–5288. <https://doi.org/10.7150/jca.46150>

L. Kelland, The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, 2007, 7, 573–584.

Ma Y, Zhao X, Chen X, Huang X, Lin Q, Lin Y, et al. Therapeutic drug monitoring of docetaxel by pharmacokinetics and pharmacogenetics: A randomized clinical trial of AUC-guided dosing in nonsmall cell lung cancer. *Clin Transl Med*. 2021;11(4):2–6.

Maarten J. Deenen;, Anneimieke Cats;, Jos H. Beijnen;, & Jan H.M. Schellens. (2011). *Pharmacogeetic Variability in Anticancer Pharmacodynamic Drug Effects*.

Maarten J. Deenen, Annemieke Cats, Jos H. Beijnen, & Jan H.M. Schellens. (2011). *Pharmacogenetic Variability in Drug Transport and Phase I Anticancer Drug Metabolism*.

Maarten J. Deenen, Annemieke Cats, Jos H. Beijnen, & Jan H.M. Schellens. (2011). *Pharmacogenetic Variability in Phase II Anticancer Drug Metabolism*.

Martinez, M. F., Alveal, E., Soto, T. G., Bustamante, E. I., Ávila, F., Bangdiwala, S. I., Flores, I., Monterrosa, C., Morales, R., Varela, N. M., Fohner, A. E., & Quiñones, L. A. (2021). Pharmacogenetics–Based Preliminary Algorithm to Predict the Incidence of Infection in Patients Receiving Cytotoxic Chemotherapy for Hematological Malignancies: A Discovery Cohort. *Frontiers in Pharmacology*, *12*.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.602676>

Mohammad Ovais, Queck Chen Huey, Masidahyu Ngadinan and TAS. Qualification of a Swab- Sampling Procedure for Cleaning Validation. 2020;44(7):38–45. Available from: <https://www.pharmtech.com/view/genezen-starts-up-operations-at-lenti--and-retroviral-vector-process-development-lab> 128–134.

Novello S, Capelletto E, Cortinovis D, et al. Italian multicenter survey to evaluate the opinion of patients and their reference clinicians on the “tolerance” to targeted therapies already available for non-small cell lung cancer treatment in daily clinical practice. *Transl Lung Cancer Res*. 2014;3:173–180.

Olivera G, Sendra L, Herrero MJ, Berlanga P, Gargallo P, Yáñez Y, et al. Pharmacogenetics implementation in the clinics: information and guidelines for germline variants. *Cancer Drug Resist*. 2019;2(1):53–68.

Park, S. K., Thigpen, J., & Lee, I. J. (2020). Coverage of pharmacogenetic tests by private health insurance companies. *Journal of the American Pharmacists Association*, *60*(2), 352-356.e3. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.10.003>

Patel SP, Schwaederle M, Daniels GA, et al. Molecular inimitability amongst tumors: implications for precision cancer medicine in the age of personalized oncology. *Oncotarget*. 2015;6(32):32602–32609.

Peñas-LLedó E, Terán E, Sosa-Macías M, Galaviz-Hernández C, Gil JP, Nair S, et al. Challenges and Opportunities for Clinical Pharmacogenetic Research Studies in Resource-limited Settings: Conclusions From the Council for International Organizations of Medical Sciences–Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Meeti. *Clin Ther*. 2020;42(8):1595-1610.e5.

Pérez-Ramírez, C., Cañadas-Garre, M., Alnatsha, A., Villar, E., Valdivia-Bautista, J., Faus- Dáder, M. J., & Calleja-Hernández, M. Á. (2019). Pharmacogenetics of platinum-based chemotherapy: impact of DNA repair and folate metabolism gene polymorphisms on prognosis of non-small cell lung cancer patients. *Pharmacogenomics Journal*, 19(2), 164–177. <https://doi.org/10.1038/s41397-018-0014-8>

P. Neves and M. D. Vargas, Artigo Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer Platinum (II) Complexes in Cancer Therapy Complexos de Platina (II) na Terapia do Câncer, 2011, 3, 196–209.

Rocco, D., Malapelle, U., del Re, M., della Gravara, L., Pepe, F., Danesi, R., Troncone, G., & Gridelli, C. (2020). Pharmacodynamics of current and emerging PD-1 and PD-L1 inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer. In *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* (Vol. 16, Issue 2, pp. 87–96). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1721460>

Rose MC, Kostyanovskaya E, Huang RS. Pharmacogenomics of cisplatin sensitivity in non-small cell lung cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2014;12:198–209.

Rolfo C, Fanale D, Hong DS, et al. Impact of microRNAs in resistance to chemotherapy and novel targeted agents in non-small cell lung cancer. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15:475–485.

Santarpia M, Rolfo C, Peters GJ, Leon LG, Giovannetti E. On the pharmacogenetics of non-small cell lung cancer treatment. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2016;12(3):307–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1517/17425255.2016.1141894>

Su, C., Zhou, S., Zhang, L., Ren, S., Xu, J., Lv, M., Zhang, J., & Zhou, C. (2011). ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer. *Medical Oncology*, 28(4), 1411–1417. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9553-9>

Sun JM, Ahn JS, Jung SH, et al. Pemetrexed Plus Cisplatin Versus Gemcitabine Plus Cisplatin According to Thymidylate Synthase Expression in Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Biomarker-Stratified Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33:2450–2456.

Tibaldi C, Giovannetti E, Tiseo M, et al. Correlation of cytidine deaminase polymorphisms and activity with clinical outcome in gemcitabine-/platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23:670–677.

Tolios A, De Las Rivas J, Hovig E, Trouillas P, Scorilas A, Mohr T. Computational approaches in cancer multidrug resistance research: Identification of potential biomarkers, drug targets and drug-target interactions. *Drug Resist Updat* [Internet]. 2020;48(September 2019):100662. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drug.2019.100662>.

Venditto VJ, Szoka FC. Cancer nanomedicines: So many papers and so few drugs! *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2013;65(1):80–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.038>.

Villaruz, L. C., & Socinski, M. A. (2011). Personalized Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer: Which Drug for Which Patient? *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 23(4), 281–290. <https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2012.01.001>

Wang, D., Guo, Y., Wrighton, S. A., Cooke, G. E., & Sadee, W. (2011). Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics Journal*, 11(4), 274–286. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.28>.

Wang, L., Sun, C., Li, X., Mao, C., Qian, J., Wang, J., Wu, J., Li, Q., Bai, C., Han, B., Gao, Z., Xu, J., Yin, J., Liu, Z., Lu, D., Jin, L., & Wang, H. (2021). A pharmacogenetics study of platinum-based chemotherapy in lung cancer: ABCG2 polymorphism and its genetic interaction with SLC31A1 are associated with response and survival. *Journal of Cancer*, 12(5), 1270–1283. <https://doi.org/10.7150/JCA.51621>

Wang L, McLeod HL, Weinshilboum RM. (2011). Genomics and drug response. *The New England journal of medicine*. 364(12), 1144–1153. doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.10.021.

Wang, Y., Li, L., Douville, C., Cohen, J. D., Yen, T. T., Kinde, I., Sundfelt, K., Kjær, S. K., Hruban, R. H., Shih, I. M., Wang, T. L., Kurman, R. J., Springer, S., Ptak, J., Popoli, M., Schaefer, J., Silliman, N., Dobbyn, L., Tanner, E. J., ... Papadopoulos, N. (2018). Evaluation of liquid from the Papanicolaou test and other liquid biopsies for the detection

of endometrial and ovarian cancers. *Science Translational Medicine*, 10(433).
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8793>

Weitzel, K. W., Cavallari, L. H., e Lesko, L. J. (2017). Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharmaceutical Research*, 34(8), 1551–1555. doi.org/10.1007/s11095-017-2163-x.

Yan, L., & Beckman, R. A. (2005). Pharmacogenetics and pharmacogenomics in oncology therapeutic antibody development. *BioTechniques*, 39(10), 565–568. doi.org/10.2144/000112043.

Y. Jung and S. J. Lippard, Direct cellular responses to platinum-induced DNA damage, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 1387–1407.

Yuan, L., Liu, Z., Wei, G., Yang, P., Hu, X. E., Qu, F., Lu, J., He, X., & Bao, G. (2020). Genetic polymorphisms in folate-metabolizing genes associated with gastric cancer prognosis in northwest China subjects. *Journal of Cancer*, 11(21), 6413–6420.
<https://doi.org/10.7150/jca.46978>

Zhang J, Fujimoto J, Zhang J, et al. Intratumor heterogeneity (ITH) of lung adenocarcinomas defined by multiregion whole exome sequencing (WES). *J Clin Oncol*. 2014;32:5s. suppl; abstr 11032.

Zhuo, W., Zhang, L., Zhu, B., Ling, J., & Chen, Z. (2012). Association of MDM2 SNP309 variation with lung cancer risk: Evidence from 7196 cases and 8456 controls. *PLoS ONE*, 7(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone>.

Referências Bibliográficas