



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS
MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**A APLICAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA EM CONTEXTO DE
FARMÁCIA HOSPITALAR**

Trabalho submetido por
Beatriz Gonçalves Quintas dos Santos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

A APLICAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA EM CONTEXTO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Trabalho submetido por
Beatriz Gonçalves Quintas dos Santos
para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Dr.^a Nadine Ribeiro

E coorientado por
Professora Dr.^a Ana Clara Ribeiro

novembro de 2017

Agradecimentos

Aos meus pais agradeço a oportunidade que me deram há 5 anos atrás pela entrada no ensino superior, por todo o apoio incondicional, pela preocupação e acima de tudo pela maravilhosa família que construíram. À minha irmã pela cumplicidade e amizade que partilhamos.

Ao *João* pelo amor, apoio, amizade e principalmente por acreditar sempre em mim. Pelas palavras sinceras “tenho muito orgulho em ti” que me deram garra para continuar mesmo quando as forças já eram poucas.

À minha querida companheira de faculdade, *Rita Duarte*, por toda a aprendizagem, amizade, lealdade, compreensão e preocupação. Sem ti seria tudo muito mais difícil.

Aos meus amigos das aventuras, *Rita Lopes, Francisco, Joana e Margarida*, que sempre estiveram presentes nos momentos mais animados e com os quais criei laços de amizade que certamente irão permanecer para o resto da vida.

À professora Nadine por ter aceite orientar a monografia, pelo profissionalismo, pelo apoio incondicional, pela disponibilidade e por todo o carinho.

À professora Ana Clara por ter aceite coorientar a monografia e por toda a compreensão, apoio e ajuda na elaboração da monografia.

À excelência e ao profissionalismo de todos os docentes do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz. É de louvar a qualidade e a exigência dos conteúdos de cada unidade curricular, os quais permitiram melhorar a minha capacidade de reflexão acerca de assuntos bastantes importantes do quotidiano da profissão farmacêutica. Foi com o decorrer das unidades curriculares de Farmácia Hospitalar e de Farmacogenética, as quais são regidas pela Dr.^a Nadine Ribeiro (orientadora da monografia) e pela Professora Dr.^a Ana Clara Ribeiro (coorientadora da monografia) respetivamente, que surgiu o interesse em estudar a influência dos polimorfismos genéticos nas respostas terapêuticas.

Um muito obrigada a todos!

*“É mais importante saber que tipo de pessoa tem uma doença do que saber que tipo de
doença tem uma pessoa.”*

Hipócrates

Resumo

A Farmacogenética é a ciência que permite a otimização dos regimes terapêuticos, em termos de segurança e efetividade, com base nas características genéticas dos doentes. Cada vez mais os cuidados em saúde estão centrados nos doentes e as novas abordagens estão mais direcionadas para atuarem de acordo com as características individuais destes, com o objetivo de garantir uma melhor qualidade de vida aos doentes, proporcionando-lhes tratamentos mais sofisticados e efetivos. A realização de testes farmacogenéticos permite identificar polimorfismos genéticos que influenciam o sucesso de uma terapêutica; através da administração de tratamentos personalizados é possível aumentar a taxa de resposta e diminuir a ocorrência de reações adversas, com o, consequente, aumento de adesão. A rápida proliferação das células cancerígenas e a gravidade dos sintomas tornaram a oncologia numa das áreas preferenciais para a aplicação dos testes farmacogenéticos; é fundamental que o medicamento administrado seja o correto. A existência de mutações somáticas ou germinativas impedem que alguns fármacos não sejam efetivos ou seguros. Sendo estes resultados previsíveis, é fundamental a realização de testes farmacogenéticos que determinem tais polimorfismos previamente à instituição das terapêuticas.

Existem alguns obstáculos que impedem a implementação da Farmacogenética na prática clínica, nomeadamente as questões éticas subjacentes à realização dos testes farmacogenéticos, a falta de evidência que suporte as suas vantagens ou ainda o elevado investimento económico. É fundamental estabelecer metas e novos desafios que permitam incluir esta abordagem terapêutica inovadora como parte imprescindível da farmacoterapia quer em ambiente hospitalar, quer em ambulatório. Dada a sua formação extensa e abrangente nas ciências do medicamento, os farmacêuticos assumem um papel bastante importante no aconselhamento sobre farmacoterapia aos clínicos e doentes. Cada vez com maior relevo, os conhecimentos científicos que permitem a personalização da terapêutica, como a farmacogenética e a farmacodinâmica e farmacocinética, devem ser apreendidos e aplicados pelos farmacêuticos clínicos em prole do aumento da qualidade de vida do doente, por intermédio de uma maior eficácia e segurança dos medicamentos.

Palavras-chave: Farmacogenética. Otimização terapêutica. Variabilidade genética. Oncologia.

Abstract

Pharmacogenetics is the science that allows the optimization of therapeutic regimes, in terms of safety and effectiveness, based on the genetic characteristics of patients. Increasingly, health care is patient-centered and new approaches are more geared to acting according to the individual characteristics of patients, with the aim of ensuring a better quality of life for patients by providing them with more sophisticated and effective treatments. The performance of pharmacogenetic tests allows the identification of genetic polymorphisms that influence the success of a therapy; through the administration of personalized treatments it is possible to increase the response rate and decrease the occurrence of adverse reactions, with consequent increase in adherence. The rapid proliferation of cancer cells and the severity of the symptoms have made oncology one of the preferred areas for the application of pharmacogenetic tests; it is essential that the medicine administered is the correct one. The existence of somatic or germline mutations prevents some drugs from being effective or safe. As these results are predictable, it is essential to carry out pharmacogenetic tests that determine such polymorphisms prior to the institution of therapeutics.

There are some obstacles that impede the implementation of pharmacogenetics in clinical practice, namely the ethical issues underlying the performance of pharmacogenetic tests, the lack of evidence supporting its advantages or even the high economic investment. It is fundamental to establish goals and new challenges that allow to include this innovative therapeutic approach as an essential part of pharmacotherapy both in hospital and outpatient settings. Given their extensive and comprehensive training in the medicine sciences, pharmacists play a very important role in counseling pharmacotherapy to clinicians and patients. Increasingly, scientific knowledge enabling customization of therapy, such as pharmacogenetics and pharmacodynamics and pharmacokinetics, should be apprehended and applied by clinical pharmacists to increase the quality of life of the patient through increased efficacy safety of medicines.

Keywords: Pharmacogenetics. Therapeutic optimization. Genetic variability. Oncology.

Índice Geral

Resumo	1
Abstract	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de Abreviaturas.....	11
1- Introdução	13
2- Desenvolvimento	17
2.1- Farmacogenética.....	17
2.1.1- Conceitos e história.....	17
2.1.2- Distinção entre medicina clássica e medicina personalizada.....	21
2.2- Aplicação da Farmacogenética na prática clínica	26
2.2.1- Otimização da terapêutica	26
2.2.2- Relação entre a Farmacogenética e a indústria farmacêutica.....	30
2.2.3- Exemplos da aplicação da Farmacogenética na prática clínica	33
2.2.3.1- Cancro do pulmão de células não pequenas e o gene EGFR.....	37
2.2.3.2- Cancro da mama e o gene HER2	38
2.2.3.3- Cancro colo-rectal metastático e o gene KRAS	39
2.3- Obstáculos à implementação da Farmacogenética na prática clínica	40
2.3.1- Medicina clássica	40
2.3.2- Avaliação económica	41
2.4- Estratégias de implementação da Farmacogenética na prática clínica	46
2.5- A responsabilidade do farmacêutico.....	52
3- Conclusão	57
4- Bibliografia.....	61

Índice de Figuras

Figura 1- Distinção entre Farmacogenética e Farmacogenómica.	14
Figura 2- Influência dos vários tipos de fenótipos relacionados com o metabolismo de fármacos e as respostas terapêuticas.....	20
Figura 3- Distinção entre medicina clássica e medicina personalizada.....	23
Figura 4- Influência das variantes genéticas no metabolismo dos fármacos.....	27
Figura 5- Processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos baseado na Farmacogenética.	32
Figura 6- Avaliação da relação custo-efetividade dos testes farmacogenéticos.....	43
Figura 7- Resultados obtidos num estudo sobre a relação custo-efetividade dos testes farmacogenéticos.	45
Figura 8- Estudo da influência do custo dos testes genéticos nas avaliações fármaco-económicas.	46
Figura 9- Barreiras e desafios relativamente à implementação da Farmacogenética na prática clínica.....	49

Índice de Tabelas

Tabela 1- Exemplo de alertas estabelecidos pela FDA que devem ser tidos em conta durante os tratamentos com capecitabina, de acordo com o biomarcador genético DPYD.	29
Tabela 2- Funções dos farmacêuticos na área da Farmacogenética estabelecidas pela ASHP.	54

Lista de Abreviaturas

ACCE- Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical, legal and social issues

ASHP- American Society of Health-Systems Pharmacists

AUC- Area Under the Curve

CPIC- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

DGS- Direção-Geral da Saúde

EGF- Epidermal Growth Factor

EGFR- Epidermal Growth Factor Receptor

EMA- European Medicines Agency

FDA- Food and Drug Administration

GINA- Genetic Information Nondiscrimination Act

HER-2- Human Epidermal growth factor Receptor-type 2

IGNITE- Implementing GeNomics In praTricE

ISCSEM- Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz

NIH- National Institutes of Health

OMS- Organização Mundial da Saúde

PNDO- Plano Nacional para Doenças Oncológicas

PRM- Problemas Relacionados com Medicamentos

QALYs- Quality-Adjusted Life Years

RAM- Reações Adversas Medicamentosas

RNM- Resultados Negativos com a Medicação

1- Introdução

A Genética Humana é uma ciência bastante complexa que engloba diversas áreas de estudo, sendo as áreas da Farmacogenética e da Farmacogenômica as que permitem otimizar as terapêuticas em termos do aumento da sua segurança e eficácia. Os termos Farmacogenética e Farmacogenômica são muitas vezes confundidos uma vez que os seus métodos de estudo se baseiam na análise das características genéticas de cada indivíduo com o objetivo de individualizar os tratamentos. Contudo o tipo de análise do perfil genético de cada doente é distinto, como é possível observar pela figura 1. A Farmacogenética dedica-se à pesquisa e interpretação de variantes alélicas pontuais que interferem com a resposta terapêutica de um determinado fármaco e a Farmacogenômica estuda várias variantes alélicas, tendo por isso uma visão mais abrangente sobre as características genéticas de cada indivíduo (Roden et al., 2016). Por outras palavras Scott (2011) define o termo Farmacogenética como o estudo da resposta dos fármacos relativamente a um número reduzido de genes, enquanto que o termo Farmacogenômica dedica-se ao estudo da resposta dos fármacos com base no genoma completo (múltiplas variantes genéticas). Através da análise dos polimorfismos genéticos é possível aumentar a eficácia dos fármacos e ao mesmo tempo diminuir a ocorrência de reações adversas, que na maioria das vezes podem ser fatais (Scott, 2011).

É do conhecimento científico comumente aceite que a resposta do organismo aos fármacos pode ser influenciada por uma série de fatores endógenos e exógenos, como por exemplo, a idade, o género sexual, as patologias existentes, o uso de tabaco, drogas e álcool, a prática de exercício físico e ainda a administração concomitante de outros medicamentos. No entanto, outro aspeto tão ou mais importante, e que na maior parte das vezes passa despercebido, é a influência das características genéticas de cada indivíduo no sucesso das terapêuticas (Hussar, s.d.).

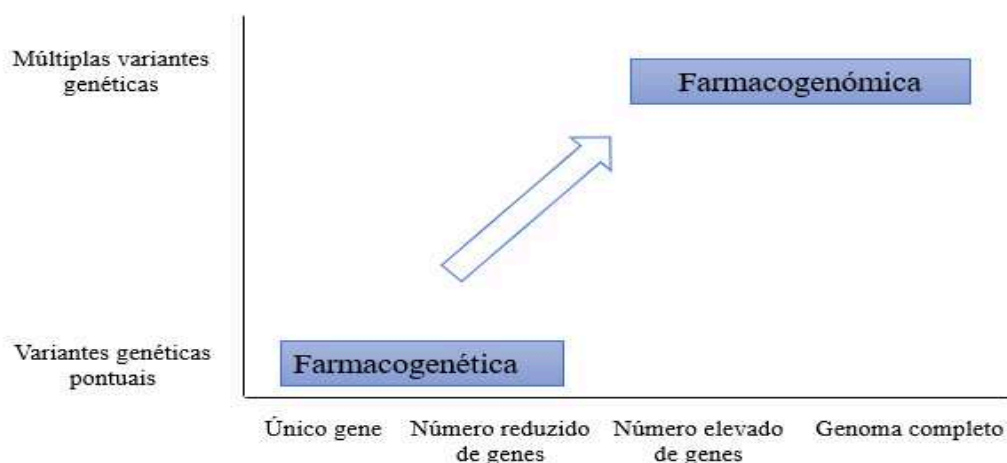


Figura 1- Distinção entre Farmacogenética e Farmacogenómica. Adaptado de Roden et al. (2016).

A variabilidade interindividual na resposta às terapêuticas tem vindo a manifestar-se como relevante à medida que usamos fármacos mais complexos com margens terapêuticas cada vez mais estreitas. Como consequência a abordagem da medicina clássica (“one fits all”) tem visto diminuir o seu campo de aplicabilidade. Graças aos avanços na ciência foi possível provar a influência dos polimorfismos genéticos de cada indivíduo no sucesso de uma terapêutica e como consequência torna-se prioritário individualizar os esquemas terapêuticos de acordo com as características genéticas de cada doente (Marsh & McLeod, 2006). Esta nova abordagem levou ao aparecimento da Medicina Personalizada, traduzida numa prática baseada na adequação da terapêutica às características de cada doente, permitindo obter a máxima do “*medicamento certo, na dosagem certa e no momento certo*”. Isto significa que em vez de se seleccionar um esquema terapêutico comum a todos os doentes com a mesma patologia, opta-se por estudar o perfil genético de cada doente isoladamente, através da realização de testes farmacogenéticos, de modo a atuar da forma mais eficaz e mais segurança nesse doente (Dong & Wiltshire, 2017). Esta nova abordagem representa uma mais valia para o sistema de saúde, na medida em que permite diminuir os custos inerentes à inefetividade e toxicidade das terapêuticas baseadas no método de tentativa-erro da medicina clássica. Contudo, e apesar da vasta bibliografia encontrada, a comunidade clínica ainda não faz dela uma rotina durante a avaliação terapêutica para a maioria das patologias (Brito, 2015). Algumas das soluções encontradas para que a Farmacogenética integre a rotina da prática clínica passam por aumentar o número de colaboradores qualificados, estabelecer parâmetros que auxiliem a seleção dos doentes, delinear estratégias de integração da

Farmacogenética na prática clínica e, ainda, divulgar juntos dos doentes as vantagens desta prática (Dong & Wiltshire, 2017).

Esta monografia tem como objetivo relacionar os conhecimentos subjacentes à área da Farmacogenética com a atividade farmacêutica em contexto hospitalar, revisando os tópicos de maior importância nesta área para o exercício farmacêutico hospitalar. Ao longo da monografia será abordada a influência dos polimorfismos genéticos na diversidade de respostas terapêuticas relacionadas com a falta de segurança e eficácia de alguns fármacos com grande aplicabilidade na prática clínica. Tentar-se-á, ainda, apresentar algumas das maiores dificuldades de integração desta prática na rotina clínica e as estratégias que estão pensadas para as ultrapassar.

A metodologia aplicada para a realização desta monografia foi a pesquisa bibliográfica exhaustiva na base de dados PubMed e a consulta de vários sítios na internet relacionados com o tema. As pesquisas foram efetuadas pela utilização de palavras-chave em inglês como: “pharmacogenetics”, “clinical pharmacogenetics”, “pharmacogenetics implementation”, “personalized medicine”, “pharmacoeconomics”, “cancer pharmacogenetics”, entre outras.

2- Desenvolvimento

2.1- Farmacogenética

2.1.1- Conceitos e história

Foi em meados de 510 DC, em Itália, que surgiu a “primeira observação” do que poderia ser a Farmacogenética a partir do momento em que Pitágoras anunciou “o perigo da ingestão de favas”. Sabe-se hoje em dia que o problema identificado por Pitágoras se traduz numa síndrome hemolítica grave que ocorre após o consumo de favas por indivíduos com deficiência de glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), mais conhecido por favismo. Na altura, Pitágoras desconhecia o mecanismo molecular que ocorria no organismo, contudo associou os sintomas dos indivíduos afetados (dores abdominais severas e suores frios) ao consumo das favas (Pirmohamed, 2001). Posteriormente, em 1959 Friedrich Vogel designou pela primeira vez o termo Farmacogenética e desde então começou a relacionar-se a ocorrência de algumas reações que surgiam após a administração de fármacos a possíveis alterações genéticas presentes em alguns indivíduos (Nebert, Zhang & Vesell, 2008). A primeira descoberta da aplicação da Farmacogenética ocorreu com base no mesmo mecanismo identificado por Pitágoras (deficiência da enzima G6PD) em afro-americanos que desenvolveram uma reação de hemólise após a administração da primaquina, um fármaco muito utilizado para combater a malária (Shin, Kayser & Langae, 2009).

Os avanços científicos na área da genética humana permitiram explicar alguns fenómenos que ocorriam em apenas alguns indivíduos, como o caso de episódios de apneia prolongada durante a anestesia induzida pela molécula succinilcolina. Sabe-se que esta reação inesperada se deve à deficiência da enzima butiricolinesterase, como resultado de uma mutação autossómica recessiva. Outro exemplo é o aparecimento de reações adversas severas após a administração de um fármaco antituberculoso devido à existência de variantes alélicas no gene NAT2 (Scott, 2011).

Apesar de os fundamentos subjacentes à Farmacogenética terem sido descobertos há décadas, apenas começaram a ser aplicados recentemente na prática clínica como ferramenta de decisão e monitorização terapêutica devido ao aumento da evidência

científica sobre os vários estudos efetuados ao longo dos anos e principalmente devido ao avanço das tecnologias relacionadas com a genética (Weitzel, Cavallari & Lesko, 2017).

A Farmacogenética é uma ciência que está diretamente relacionada com a área da farmacologia clínica, uma vez que dedica o seu estudo à forma como a variabilidade genética é responsável por influenciar a resposta dos fármacos. O grande objetivo desta ciência é garantir uma melhor qualidade de vida ao doente durante o tratamento farmacológico em termos de segurança e eficácia (Brito, 2015). A introdução da Farmacogenética na prática clínica torna-se uma mais valia para os doentes, na medida em que permite diminuir os PRM (Problemas Relacionados com Medicamentos) e os RNM (Resultados Negativos da Medicação), com as consequentes RAM (Reações Adversas Medicamentosas). Estes representam grandes causas dos problemas de adesão à terapêutica, sendo por isso fundamental eliminá-los. De acordo com o Comité do Consenso de Granada 2002, RNM são "problemas de saúde, entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, conduzem ao não alcance dos objetivos terapêuticos ou ao surgimento de efeitos não desejados" (Santos, Iglésias, Fernanández-Llimós, Faus & Rodrigues, 2004).

As variações genéticas que afetam as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas e que aumentam a probabilidade de o fármaco induzir toxicidade no organismo são apontadas como um dos fatores de maior relevância na prática clínica, uma vez que podem colocar a vida dos doentes em risco. (Relling & Evans, 2015). Lazaridis (2017) considera que o percurso dos doentes desde o momento em que é diagnosticada uma doença até ao momento em que atingem a melhoria do seu estado de saúde se assemelha a uma “odisseia terapêutica”. Para o autor este percurso representa “um longo caminho do doente na procura de uma terapêutica eficaz para a sua doença, lidando frequentemente com insucessos terapêuticos, visitas frequentes a prestadores de cuidados de saúde, a várias farmácias, a opções terapêuticas alternativas, e muitas vezes com efeitos secundários ou mesmo reações adversas” (Lazaridis, 2017).

Anteriormente à descoberta da influência dos genes no sucesso de uma terapêutica, era já perceptível que nem todos os indivíduos respondiam da mesma forma a determinado fármaco e que o perfil de reações adversas não era sentido de igual modo de doente para

doente (Dong & Wiltshire, 2017). As diferentes respostas às terapêuticas farmacológicas devem-se a fatores ambientais, interações entre fármacos, fatores fisiológicos relacionados com a patologia do doente e, em grande parte, a variações genéticas (Hussar, s.d.).

A variabilidade genética assume um papel muito importante no que respeita ao mecanismo de ação dos fármacos no organismo, na medida em que as mutações genómicas alteram a sequência do genoma e consequentemente podem modificar determinados genes e o processamento das proteínas responsáveis pela metabolização dos fármacos, em termos de estrutura e quantidade, podendo dar origem a uma maior ou menor biotransformação dos fármacos (Brito, 2015). Os polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras influenciam, assim, de forma significativa o fenótipo de um indivíduo. Em consequência, perante um grupo alvo de doentes sob determinada terapêutica (de fármacos ativos, não pró-fármacos) podem ocorrer três situações diferentes, relativamente à resposta terapêutica com base na taxa de metabolização dos fármacos (figura 2) (Metzger, 2006):

- Doentes portadores de variantes genéticas que determinem uma metabolização excessiva do fármaco são classificados como metabolizadores extensivos/rápidos. Neste caso a administração de doses padrão descritas nas normas terapêuticas não serão suficientes para atingir concentrações plasmáticas dentro da janela terapêutica (doses subterapêuticas) e como consequência o efeito no organismo será muito reduzido ou mesmo nulo, sendo necessário administrar doses mais elevadas;
- No caso em que o doente é classificado como metabolizador intermédio/moderado/normal o fármaco é capaz de atingir concentrações plasmáticas dentro da janela terapêutica a partir da administração de doses estabelecidas pelas normas terapêuticas e como tal o efeito no organismo será o esperado;
- A situação mais extrema e que poderá tornar-se uma ameaça ao estado de saúde do doente ocorre na presença de certas variantes genéticas responsáveis pela expressão de uma atividade enzimática reduzida ou nula, sendo os doentes classificados como metabolizadores lentos/fracos. Como consequência o fármaco permanece por períodos mais longos na corrente sanguínea devido à reduzida taxa de metabolização, excedendo os limites da janela terapêutica. Este tipo de polimorfismo é alvo de grande preocupação,

uma vez que doses que aparentemente seriam as indicadas podem por outro lado ter de ser diminuídas, uma vez que podem potenciar a ocorrência de reações adversas e em casos mais extremos levar a toxicidade.

No caso da terapêutica envolver a utilização de pró-fármacos, as consequências seriam o inverso das descritas, uma vez que estes medicamentos necessitam de metabolização prévia para se tornarem ativos.

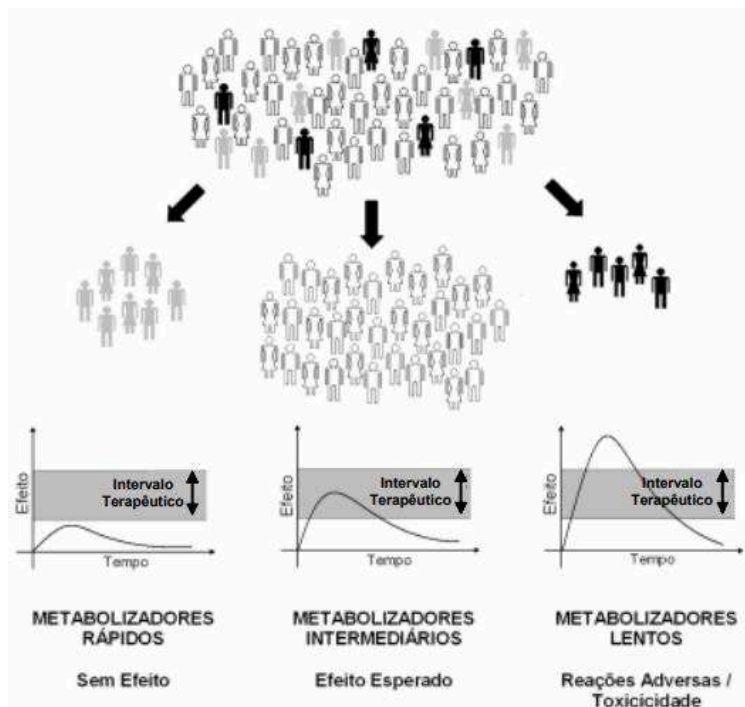


Figura 2- Influência dos vários tipos de fenótipos relacionados com o metabolismo de fármacos e as respostas terapêuticas (Metzger, 2006).

Graças aos vários estudos realizados no âmbito da Farmacogenética sabe-se hoje em dia que duas pessoas com as mesmas características em termos fisiológicos e anatómicos podem responder de forma diferente aquando da administração do mesmo fármaco e que o padrão das reações adversas não é aleatório na população. Esta razão deve-se aos polimorfismos genéticos de cada indivíduo que irão alterar os mecanismos subjacente à farmacodinâmica e à farmacocinética. A farmacodinâmica reflete a resposta do organismo à ação do fármaco e como tal estão envolvidos os genes relacionados com os recetores celulares de proteínas alvo. Pelo contrário, a farmacocinética dedica-se ao estudo da ação do fármaco no organismo e como tal a existência de variantes genéticas poderão por em causas a absorção, distribuição, metabolização ou excreção dos fármacos

(Brito, 2015). As variações genéticas que comprometem a farmacocinética e farmacodinâmica dão origem a consequências muito severas principalmente para os fármacos com uma margem terapêutica estreita, pois as suas concentrações plasmáticas podem sofrer grandes oscilações na janela terapêutica e desencadear mais rapidamente episódios de falta de efetividade do fármaco administrado ou de episódios de toxicidade para o organismo (Metzger, 2006).

Carrondo (2010) considera que “a noção de margem terapêutica é um conceito probabilístico, que representa uma gama de concentrações do fármaco para as quais existe uma probabilidade relativamente elevada de obter a resposta clínica desejada, e uma probabilidade relativamente baixa de se observar uma toxicidade inaceitável”. Por outro lado, nem todos os doentes respondem de igual forma à terapêutica podendo necessitar de concentrações mais elevadas ou inferiores ao que está estandardizado para o tratamento de determinada patologia uma vez que se podem desenvolver sintomas de toxicidade ou no caso oposto o fármaco não produzir qualquer efeito (falta de efetividade). Desta forma é notória a necessidade de proceder à análise do perfil genético dos doentes que iniciem fármacos com margem terapêutica estreita (Carrondo, 2010).

2.1.2- Distinção entre medicina clássica e medicina personalizada

A abordagem da medicina clássica perante a instituição de um regime terapêutico não tem geralmente em conta as características genéticas de doentes específicos e exerce-se assumindo que um determinado medicamento pode ser administrado a todos os doentes com a mesma patologia sem que haja qualquer tipo de ajuste posológico. O seu exercício baseia-se na aplicação de normas terapêuticas por patologia que incluem recomendações sobre qual a abordagem a adotar. Estes documentos são desenvolvidos a partir de ensaios clínicos que envolvem indivíduos selecionados da população geral e que representam os genótipos mais prevalentes da população. Deste modo, as conclusões obtidas nestes ensaios, quando extrapoladas à restante população, excluem os resultados clínicos nos doentes com polimorfismos específicos, que por serem estatisticamente menos prevalentes não afetam os resultados obtidos para o todo e não veem as suas características genéticas tidas em conta na transladação do conhecimento científico para a prática clínica (Lazaridis, 2017).

A medicina clássica baseia-se no modelo de tentativa-erro em que o mesmo medicamento se aplica a todos os doentes com uma patologia em comum, ou seja, um doente que apresente sintomas típicos de determinada doença é-lhe automaticamente atribuído um plano de tratamento pré-definido. Como não se trata de uma abordagem personalizada é necessário tempo para concluir se o fármaco administrado é eficaz. No caso do estado de saúde do doente não melhorar ou se agravar é obrigatória uma nova avaliação, otimização da dose e, em casos extremos, fazer a substituição do medicamento e assim sucessivamente até se obter a resposta terapêutica adequada e o estado de saúde do doente melhorar.

Pela aplicação da abordagem da medicina clássica podem ocorrer três situações para um grupo de doentes com a mesma patologia: alguns doentes beneficiam do tratamento e melhoram o seu estado de saúde, outros podem não sentir quaisquer efeitos do fármaco ou ainda alguns doentes podem desenvolver reações adversas graves que podem pôr em causa as suas vidas. Como consequência de um tratamento não adequado o doente poderá necessitar de múltiplas abordagens terapêuticas caso o seu estado de saúde se agrave (por exemplo, com o aparecimento de reações adversas), o que obrigatoriamente implicará um aumento do tempo de tratamento e dos custos associados. Pelo contrário, se for adotada uma abordagem individualizada, tendo em conta os vários polimorfismos genéticos que podem estar presentes em cada doente, os regimes terapêuticos serão otimizados, pelo que o doente irá receber o fármaco certo e na dose certa (adequado às suas características fenotípicas) (figura 3).

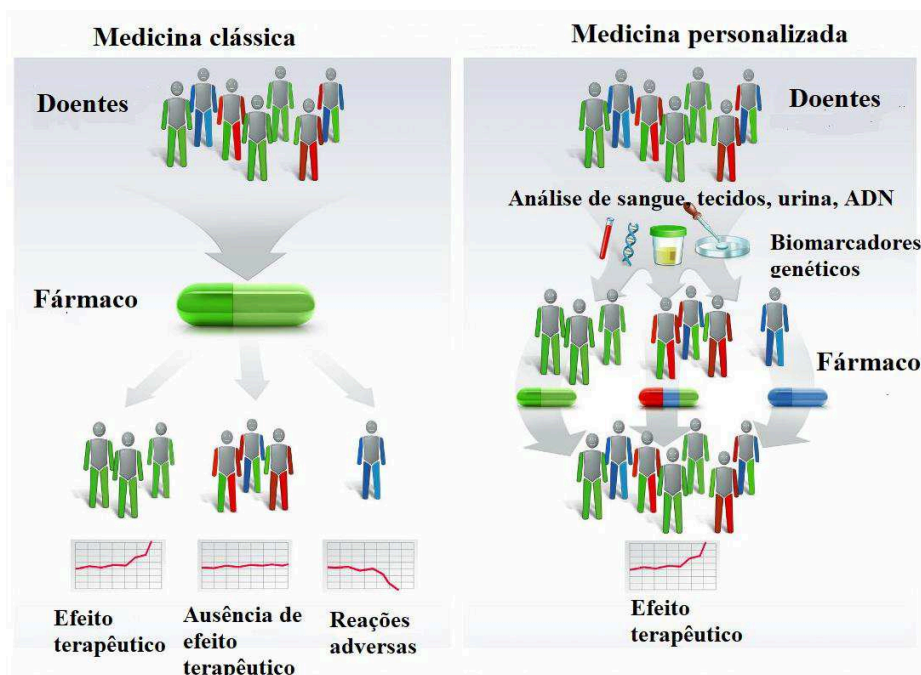


Figura 3- Distinção entre medicina clássica e medicina personalizada. Adaptado de <http://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/research-focus/oncology/personalized-medicine/#&gid=1&pid=1>.

Como forma de maximizar a eficácia da terapêutica, minimizar a toxicidade associada aos medicamentos e selecionar os doentes que melhor respondem aos tratamentos surge em meados do século XX uma metodologia que se baseia numa terapêutica farmacológica individualizada baseada nas características genéticas de cada doente, a Medicina Personalizada (figura 3).

O conceito de medicina personalizada surgiu em meados de 1800 quando o médico canadiano Sir William Osler se apercebeu da variabilidade interindividual nas respostas terapêuticas. Nos tempos modernos esta nova abordagem assume cada vez mais importância na prática clínica na medida em que se dedica à identificação das bases genéticas de doenças, ao estudo de como os genes e o meio ambiente interagem e dão origem a uma série de patologias e ao uso de biomarcadores genéticos como forma de aumentar a efetividade dos fármacos (Scott, 2011). Este tipo de abordagem possibilita a otimização dos protocolos de tratamento, uma vez que pela análise do perfil genético é possível compreender a interação dos medicamentos no organismo e as suas consequências, o que facilita o tratamento de doenças que até então não era possível tratar. A ambição em obter resultados cada vez mais satisfatórios em farmacoterapia tem vindo a tornar esta área mais desafiante para os clínicos, não só devido ao aparecimento de

novos fármacos como também ao aparecimento de doenças cada vez mais complexas. Os novos medicamentos são desenvolvidos com o propósito de atingirem alvos moleculares específicos e como tal são mais potentes e efetivos, contudo podem tornar-se cada vez mais tóxicos e dar origem a reações adversas potencialmente fatais. Tendo consciência destas implicações é fundamental selecionar o fármaco certo, na dose certa e para o doente certo. O principal objetivo da medicina personalizada exprime-se em termos da capacidade de inovação do sistema de saúde através dos avanços a nível de biomarcadores farmacogenéticos e meios de diagnóstico cada vez mais precisos capazes de otimizar os resultados em saúde dos doentes. Para tal é necessário que todas as descobertas científicas e tecnológicas que têm sido estudadas em pequena escala sejam aplicadas à escala real da comunidade de modo a aumentar a sua disseminação através de estratégias de implementação em várias instituições de saúde (Carpenter et al., 2016). A medicina personalizada traduz-se em grandes vantagens para os doentes na medida em que permite melhorar a qualidade de vida e salvar vidas, bem como para os profissionais de saúde, pois facilita as decisões terapêuticas e a previsão dos resultados finais. Os fundamentos desta abordagem individual são bastantes convincentes, contudo apenas se podem tornar concretizáveis de existir uma base de dados bem desenvolvida para que possa ser adicionada toda a informação referente ao doente, incluindo as suas características fisiológicas, anatómicas, patológicas ou genéticas (Lin, Long, Wang, Zheng & Zhao, 2017). O nível de desenvolvimento das tecnologias associadas à medicina personalizada tem vindo a aumentar e atualmente, segundo os autores, a obtenção do genoma individual é aproximadamente 3 milhões de vezes mais barato e 3000 vezes mais rápido do que em comparação com o período em que surgiu o Projeto do Genoma Humano (1990-2003). Foi graças a este Projeto que surgiu a oportunidade de utilizar a informação genética para otimizar os resultados em saúde e quaisquer assuntos relacionados com o mesmo podem ser consultados online no Arquivo de Informação do Projeto do Genoma Humano.

Os testes genéticos são uma ferramenta fundamental para a melhoria dos cuidados em saúde na medida em que permitem detetar variantes genéticas associadas a patologias e a respostas negativas aos fármacos. Os testes genéticos foram inicialmente desenvolvidos com o objetivo de prever e diagnosticar doenças através da deteção de mutações que estariam associadas a doenças genéticas e que se poderiam manifestar hereditariamente. Com os avanços envolvidos nesta área os investigadores chegaram à conclusão que já não é possível padronizar um tratamento para todos os doentes com a mesma doença e é

por esse motivo que atualmente a colheita de amostras de material genético destina-se ao estudo da influência das variações genéticas no comportamento dos fármacos no organismo de cada indivíduo. Posteriormente são identificados grupos de doentes para os quais, idealmente, serão desenvolvidas moléculas específicas que respondam de forma mais eficiente (Plöthner, Ribbentrop, Hartman & Frank, 2016).

A ASHP (American Society of Health-Systems Pharmacists) defende que existem diferentes abordagens no que respeita aos testes genéticos, podendo estes ser aplicados quando já existe patologia ou então como forma preventiva. O primeiro caso ocorre quando, por exemplo, inesperadamente surgem efeitos adversos a um medicamento que inicialmente foi instituído de acordo com o estado do doente. No segundo caso, o perfil genético dos doentes pode ser analisado como forma de estudar as variantes genéticas numa fase inicial em que ainda não existe qualquer tipo de patologia. A aplicação dos testes farmacogenéticos em ambiente clínico tem suscitado algumas controvérsias entre os clínicos e os investigadores a cerca de qual o melhor tipo de abordagem que deve ser tida em conta durante a requisição dos testes farmacogenéticos, quer ao nível do momento certo para os realizar, quer à metodologia que deve ser utilizada (Weitzel, Cavallari & Lesko, 2017).

Existem dois tipos de abordagens que têm sido discutidas: uma efetua todas as etapas em tempo real enquanto que a outra atua de forma mais preventiva e antecipada, ou seja, uma defende que os testes genéticos devem ser executados no momento em que o doente inicia uma terapêutica com o objetivo de identificar a variante genética responsável pelo comportamento do fármaco no organismo e a outra rege-se pela pesquisa de todas as variantes que possam interferir com a ação dos fármacos para um doente e com base nessa pesquisa desenvolver um arquivo onde fique registada toda a informação com o objetivo de auxiliar na escolha de futuros regimes terapêuticos (Reling & Evans, 2015). Os críticos da estratégia do acesso à informação genética sem necessidade de aplicação prática imediata referem, como potencial consequência negativa para o doente o aumento dos níveis de ansiedade e preocupação que podem surgir ao este ter conhecimento das implicações que possíveis polimorfismos poderão ter na sua saúde.

2.2- Aplicação da Farmacogenética na prática clínica

2.2.1- Otimização da terapêutica

O principal objetivo da Farmacogenética é otimizar os resultados em saúde através da personalização dos esquemas terapêuticos de acordo com as características genéticas de cada indivíduo. Para a sua aplicação é necessário desenvolver testes genéticos altamente específicos que permitam explicar a variabilidade interindividual nos efeitos dos fármacos com base nas alterações genéticas que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica.

Previamente à introdução da Farmacogenética em ambiente clínico, é de extrema importância compreender a relação que existe entre a dose de fármaco administrada a um doente, a concentração plasmática que é obtida e a consequente resposta no organismo. Isto é, é fundamental conhecer os princípios básicos da farmacocinética e da farmacodinâmica dos fármacos. Senão vejamos, por consequência de variantes genéticas associadas a enzimas metabolizadoras de fármacos, têm sido reportadas algumas situações em que após a administração de doses iguais de um medicamento em indivíduos com as mesmas características observaram-se diferentes reações no organismo. De igual modo, o efeito observado pode não corresponder ao que seria esperado teoricamente devido à existência de polimorfismos genéticos que poderão ainda afetar os recetores aos quais se ligam as moléculas dos fármacos. Por exemplo, se existir uma alteração genética na região promotora, haverá uma redução do número de recetores; se a alteração genética afetar a região codificante, a afinidade para o recetor pode ficar comprometida (Ruaño & Valdes, 2010).

No entanto, para uma eficiente translação da teoria para a prática dos princípios da farmacogenética, é necessário reunir evidência científica suficiente que comprove a influência das variantes genéticas na relação entre a concentração plasmática dos fármacos ao longo do tempo (biodisponibilidade) e a sua ação no organismo. Esta associação foi demonstrada por Brockmoller, Kirchheiner, Meisel e Roots (2000) ao estudarem a relação entre a AUC (Area Under the Curve) para o fármaco omeprazol e as variantes genéticas associadas à CYP2C19. Pela análise da figura 4 pode verificar-se que variantes genéticas relativas a proteínas responsáveis pela metabolização de fármacos

podem influenciar de forma significativa a sua concentração plasmática e a consequente ação no organismo.

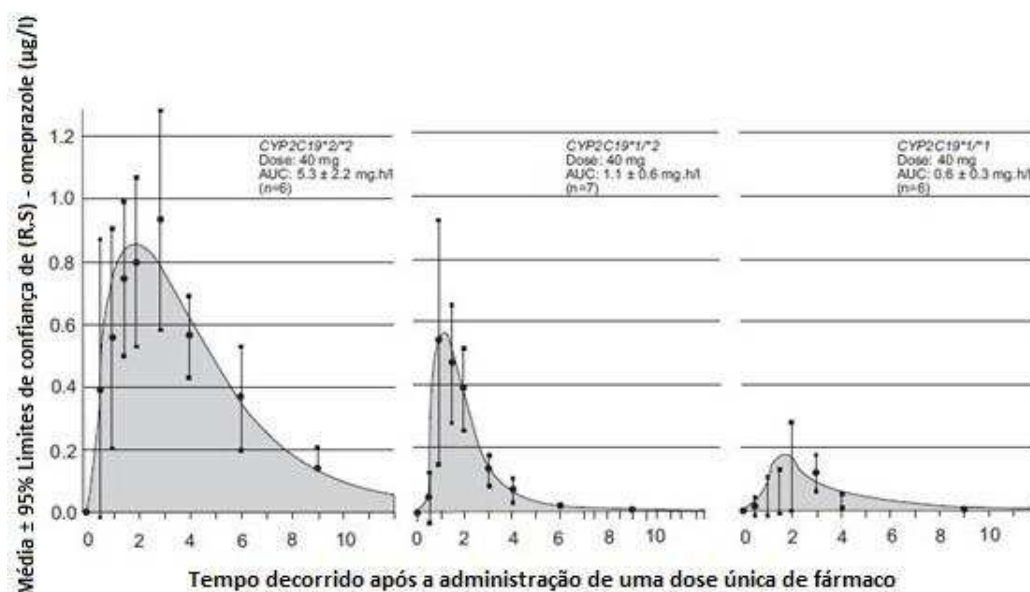


Figura 4- Influência das variantes genéticas no metabolismo dos fármacos. Adaptado de Brockmoller et al. (2000).

Estima-se que nos Estados Unidos cerca de 75-96% das terapêuticas prescritas não são efetivas nomeadamente as que envolvem medicamentos que geram maior receita, podendo dar origem a consequências bastante negativas tanto para os doentes como para a economia do país (Dong & Wiltshire, 2017).

A ASHP defende que os testes farmacogenéticos podem melhorar todos os aspetos relacionados com a terapêutica se aplicados continuamente em todos os serviços do sistema de saúde. Aponta como grandes vantagens desta prática a diminuição dos custos associados ao tratamento, o aumento da adesão à terapêutica, uma melhor seleção da medicação, diminuição do período de tratamento e ainda o aumento da segurança do doente.

Como dito anteriormente, a otimização da terapêutica é o propósito fundamental dos testes genéticos. Com base na sua interpretação, basta uma pequena alteração de dose, ou mesmo do próprio fármaco, para que os resultados na saúde do doente sejam substancialmente superiores aos até então observados. O ganho para o doente pode ser expresso, por exemplo, pela redução de efeitos adversos causados por uma quantidade

excessiva de fármaco ou mesmo devido à utilização de um fármaco inadequado. Mesmo que as reações adversas não sejam classificadas como graves num curto prazo de tempo, podem a longo prazo tornar-se o oposto; de acordo com a ASHP, é cada vez mais evidente que os testes genéticos seriam a solução para contornar este problema. O mesmo se passa com as doses subterapêuticas que aparentemente não causam danos para o doente, contudo a longo prazo afetam a sua qualidade de vida na medida em que se o doente não sentir quaisquer melhorias da sua condição vai acabar por não aderir a terapêutica (Dong & Wiltshire, 2017). Para além da falta de efetividade dos medicamentos prescritos através da abordagem da medicina clássica, a ocorrência de RAM (reações adversas medicamentosas) é também um grande obstáculo ao sucesso de um tratamento. Por definição da OMS (Organização Mundial de Saúde), uma reação adversa medicamentosa é “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”. Devido à potencial gravidade da ocorrência destas reações, o INFARMED criou em 2012 o Portal RAM, que é uma plataforma que permite a notificação de tais reações pelos profissionais de saúde e pelos utentes. A última análise do segundo trimestre de 2017 acerca das notificações e casos de RAM recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância aponta para um número total de 1307 e 1180, respetivamente. É de notar que de um número total de 1180 casos de RAM reportados, 75% são considerados graves e os restantes 25% não graves. Os números apresentados reforçam a ideia de que uma abordagem individual tem de ser tomada antes da instituição de um regime terapêutico, tendo como meta a diminuição destes valores.

Com base em importantes descobertas acerca da associação entre as variações genéticas e os diferentes fenótipos identificados no que respeita à resposta dos fármacos no organismo, a FDA (Food and Drug Administration) criou uma tabela com informação farmacogenética relevante. Esta tabela contém recomendações especiais para o uso de determinados fármacos, de acordo com vários biomarcadores genéticos, permitindo otimizar os resultados terapêuticos. Estes biomarcadores genéticos permitem identificar quais os doentes que respondem melhor a um determinado fármaco e os doentes que não beneficiam de uma dada terapêutica; sempre que possível, devem ser identificados para cada novo medicamento, durante o processo do seu desenvolvimento. A pesquisa de biomarcadores genéticos é, assim, fundamental antes da prescrição de certos

medicamentos que apenas terão ação benéfica no organismo na presença de determinado gene (Ventola, 2013). A tabela desenvolvida pela FDA é uma ferramenta útil no exercício da medicina personalizada e poderá ser consultada previamente à constituição de qualquer regime terapêutico que inclua fármacos que tenham sido sujeitos a estudos farmacogenéticos. Esta tabela, que pode ser consultada na sua página eletrônica, inclui os fármacos até então aprovados pela FDA, por ordem alfabética, a área terapêutica a que se destinam, os biomarcadores identificados e, as respectivas informações revelantes que constam nos resumos das características dos medicamentos. A tabela 1 exemplifica a estrutura da tabela da FDA e indica quais os aspetos que são valorizados para cada fármaco de acordo com o respetivo biomarcador genético.

Tabela 1- Exemplo de alertas estabelecidos pela FDA que devem ser tidos em conta durante os tratamentos com capecitabina com base no biomarcador genético DPYD. Adaptado de Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labeling (2017).

Fármaco	Capecitabina
Área terapêutica	Oncologia
Biomarcador	DPYD
Advertências e precauções de utilização	Mutações heterozigóticas ou homozigóticas no gene DPD resultam na ausência quase completa de atividade da enzima DPD (dihidropirimidina desidrogenase) e como consequência doentes portadores de tais mutações apresentam um risco aumentado de toxicidade aguda e reações adversas graves, podendo por em causa a vida do doente (por exemplo, mucosite, diarreia, neutropenia e neurotoxicidade). Não está definida nenhuma dose de capecitabina segura para doentes com atividade nula ou parcial da DPD.
Informação ao doente	Os doentes devem ter consciência da sua condição e têm o dever de avisar o médico. Caso o doente seja portador de uma mutação no gene DPYD, deve ser alertado para a ocorrência de possíveis efeitos adversos durante a toma de capecitabina.

2.2.2- Relação entre a Farmacogenética e a indústria farmacêutica

A Farmacogenética pode tornar-se uma ferramenta muito útil para a indústria farmacêutica; permite aumentar a segurança e eficácia dos medicamentos produzidos e, consequentemente, melhorar os resultados em saúde para os doentes. Para a sua concretização, é necessário a adoção de novas abordagens durante o desenvolvimento de novos medicamentos (Mirsadaghi & Larijani, 2015). A utilização, pela indústria, de técnicas de genotipagem contribui para a redução do risco dos insucessos durante as fases de desenvolvimento de novos medicamentos, pois permite selecionar moléculas destinadas a grupos especiais de indivíduos cujas características genéticas se diferenciam da maioria da população e para os quais as terapêuticas vigentes não conduzem aos melhores resultados. Neste caso o grupo-alvo dos ensaios serão indivíduos que apresentam polimorfismos genéticos, sendo que apenas serão selecionadas para a fase seguinte as moléculas cuja eficácia possa ser influenciada pela variabilidade genética. Moléculas candidatas que não tenham qualquer tipo de relação com variantes alélicas não beneficiam destes estudos, pois os seus resultados não variam entre as várias subpopulações polimórficas, aplicando-se de igual forma em toda a população (Gouveia, 2009).

Graças aos avanços científicos e tecnológicos na área da Farmacogenética, sabe-se hoje que, para muitos fármacos, não existe uma dose padrão que traduza o mesmo tipo de resposta em todos os indivíduos, em termos de eficácia e segurança. As guidelines que têm sido elaboradas para cada patologia segundo as abordagens da medicina clássica tornam-se, para esses fármacos, inadequadas na medicina personalizada.

A etapa seguinte após a descoberta da estrutura molecular do novo medicamento é a dos ensaios clínicos, podendo também estes serem alvo da aplicação da Farmacogenética. É na fase I que ocorre a seleção dos participantes no estudo; através da pesquisa de variantes alélicas de, por exemplo, enzimas responsáveis pela metabolização do fármaco em estudo é possível criar subgrupos de indivíduos com as mesmas características (Brito, 2015). A seleção dos participantes baseada em informação farmacogenética é vista como uma importante medida a adotar nos ensaios clínicos, pois permite diminuir os riscos relacionados com falhas de segurança ou eficácia do medicamento em estudo (Salari & Larijani, 2017). Como consequência de uma seleção cuidadosa é possível eliminar os

participantes que não irão beneficiar do medicamento em causa, aumentando a probabilidade de sucesso nas fases seguintes e diminuindo o tempo necessário até à conclusão dos ensaios clínicos (Patel, 2016). Como resultado das vantagens referidas, surge a capacidade de acelerar todo o processo até ao pedido da Autorização de Introdução no Mercado pela agência reguladora.

Como desvantagem apontada a esta prática de pré-identificação dos doentes, temos a potencial não identificação, durante os ensaios clínicos, de reações adversas que poderiam ocorrer em indivíduos que não sejam portadores da variante alélica responsável pela alteração do comportamento do fármaco. Tal facto consiste numa ameaça para a restante população (Gouveia, 2009). Para além disso, a restrição do número de participantes pode representar uma limitação para a Indústria Farmacêutica, na medida em que o impacto do desenvolvimento de uma nova molécula poderá ser limitado num grupo populacional pequeno (Salari & Larijani, 2017).

Tendo em conta que a genética tem vindo a assumir cada vez mais impacto na prática clínica torna-se necessário adequar todo o processo de desenvolvimento de novos medicamentos. O método de investigação e desenvolvimento de novas moléculas sem ter em conta a Farmacogenética representa um modelo linear: inicia-se pela descoberta da estrutura molecular e a respetiva validação, passando pelos ensaios pré-clínicos e fases I-III, terminando na fase IV, com a introdução do medicamento no mercado. Adotando o método da medicina personalizada este processo passa a assumir um modelo circular, em que mesmo após a descoberta da indicação terapêutica ideal para o fármaco em estudo poderão surgir novas sugestões de tratamento com base na identificação de novos polimorfismos genéticos (figura 5). O desenvolvimento do medicamento certo para um grupo específico de doentes fenotipicamente idênticos aumentaria o número de prescrições por parte dos médicos, contribuindo para o retorno de todo o investimento da indústria (Mirsadaghi & Larijani, 2017).



Figura 5- Processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos baseado na Farmacogenética.

Legenda: ADMET, Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade; Marcadores PGx, marcadores farmacogenéticos. Adaptado de Mirsadaghi e Larijani (2017).

A pesquisa de polimorfismos genéticos que modifiquem a resposta terapêutica consome tempo e recursos e como normalmente as reações adversas medicamentosas ocorrem num número restrito da população, e apesar de muitas serem consideradas graves, torna-se difícil associar a variabilidade interindividual na resposta à terapêutica com a existência de tais polimorfismos. Assim, mesmo tendo consciência que a Farmacogenética é capaz de proporcionar grandes vantagens em termos da otimização das terapêuticas, nem todas as empresas farmacêuticas dispõem de tecnologias avançadas neste ramo que permitam melhorar a qualidade dos seus produtos, adequando-os às características polimórficas dos doentes. O processo de desenvolvimento dos novos fármacos segundo a medicina personalizada exige um grande compromisso por parte da indústria farmacêutica não só a nível de recursos humanos e materiais, mas principalmente a nível económico. Após a análise do perfil genético de cada doente o ideal seria, através de parcerias com a indústria farmacêutica, identificar a proteína cuja função é afetada por tais variantes genéticas e assim desenhar a molécula do fármaco com o propósito de ser absorvido, distribuído, metabolizado e eliminado por proteínas específicas por forma a minimizar os sintomas do doente, sem que surjam reações adversas ou toxicidade. No futuro seria uma mais valia se a indústria farmacêutica adotasse métodos de desenvolvimento de novas moléculas para grupos específicos da população tendo como ponto de partida cada tipo de genótipo

associado às enzimas metabolizadoras de fármacos. Assim, em vez de fazerem ajustes de dose para a existência de determinada variante alélica, os clínicos teriam disponíveis de imediato medicamentos com as doses corretas para o doente. Esta proposta pode não ser muito rentável para a indústria em termos económicos, pois o custo de produzir medicamentos em grande escala é menor do que se for para subgrupos reduzidos.

2.2.3- Exemplos da aplicação da Farmacogenética na prática clínica

Os conceitos teóricos sobre a Farmacogenética foram estabelecidos em meados de 1950, contudo a aplicação clínica de testes que relacionam a influência dos fármacos na eficácia e toxicidade com variações genéticas em genes selecionados apenas ficou disponível há relativamente poucos anos. A gama de testes farmacogenéticos disponíveis foi estabelecida graças aos esforços desempenhados por toda a comunidade de Farmacogenética, como por exemplo, pelo desenvolvimento de guidelines acerca da implementação dos conceitos de Farmacogenética nos laboratórios e também sobre práticas clínicas que os profissionais deverão adotar na interpretação dos resultados dos testes (Scott, 2011). A existência de polimorfismos identificados como causa de variabilidade interindividual na resposta terapêutica de certos fármacos em termos de segurança e eficácia foi o que motivou a FDA a estabelecer quatro grupos de genes: os genes relacionados com a farmacocinética, os genes envolvidos na farmacodinâmica, os genes que potenciam episódios de toxicidade apesar de não estar diretamente relacionados com os mecanismos farmacológicos e por fim os genes que têm a capacidade de influenciar o aparecimento ou progressão de doenças (Kranzler, Smith, Schnoll, Moustafa & Greenstreet-Akman, 2017). Contudo, os genes que mais estão sujeitos aos testes farmacogenéticos são os que estão relacionados com a farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e com a farmacodinâmica (interação com recetores, enzimas ou outros alvos terapêuticos).

Em termos clínicos, a área em que atualmente existe maior aplicabilidade da Farmacogenética é a oncologia. Tal deve-se à gravidade inerente a este grupo de doenças exigir que a abordagem farmacoterapêutica seja imediata e de sucesso.

As mutações genéticas podem ser classificadas em germinativas ou somáticas, dependendo da origem do tecido. As alterações genéticas que ocorrem no DNA das

células saudáveis do indivíduo são classificadas como germinativas, enquanto que as mutações somáticas estão associadas às células tumorais (Patel, 2016). As células tumorais desenvolvem-se a partir das células saudáveis quando estas perdem o controlo do processo de replicação celular, são incapazes de corrigir etapas do processo e/ou eliminar as células portadoras de mutações genéticas (López-Cortés, Guerrero, Redal, Alvarado & Quiñones, 2017). As mutações germinativas terão implicações na forma como o organismo responde à presença de um fármaco (farmacocinética), principalmente a nível da metabolização (Kranzler et al., 2017).

A maioria dos estudos desenvolvidos tem como objetivo analisar possíveis variações genéticas que possam estar a influenciar a eficácia dos fármacos, procurando polimorfismos genéticos que alterem a expressão das enzimas do sistema do citocromo P450 (CYPs), enzimas envolvidas em 75-80% nas reações de metabolização de fase I dos fármacos (Sim & Ingelman-Sundberg, 2010). O sistema do citocromo P450 é composto por mais de 57 enzimas funcionais responsáveis pelo processo de biotransformação dos fármacos, através da conversão de moléculas lipossolúveis em hidrossolúveis, com o objetivo de serem eliminadas pelo rim (Brito, 2015). As principais enzimas associadas às alterações no metabolismo de fármacos, por consequência da identificação de vários polimorfismos genéticos, são as CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19 (Valdes, Payne & Linder, 2010). Estas alterações genéticas resultam num maior ou menor grau de metabolização de fármacos, o que irá ter implicações na sua efetividade. Se um fármaco for mais dificilmente inativado e eliminado poderão surgir reações de toxicidade, enquanto que se a sua metabolização estiver excessivamente aumentada, é o efeito terapêutico do fármaco que fica comprometido. De entre os vários tipos de fenótipos relacionados com a taxa de metabolização dos fármacos, aquele que é alvo de grande preocupação na comunidade científica são os chamados “metabolizadores lentos”. Para estes indivíduos as doses padrão definidas pelas normas terapêuticas poderão ocasionar episódios de toxicidade (Gouveia, 2009).

Durante a fase de seleção do fármaco, tendo o conhecimento da influência do grau de metabolização na efetividade e segurança das terapêuticas, é fundamental a disponibilização de um método que permita classificar o tipo de fenótipo de cada doente. Tal possibilitaria a prescrição do fármaco certo e a definição da dose mais adequada.

Com o objetivo de facilitar o uso dos testes farmacogenéticos para a melhoria do estado de saúde dos doentes, foi criado em 2009 um consórcio internacional, o CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium), que se propôs a desenvolver normas terapêuticas que tivessem em conta a relação entre os polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras e a respostas terapêuticas. Estas normas, baseadas em fortes evidências científicas, estão sob constante atualização e podem ser consultadas na página eletrônica do CPIC. Estas recomendações convertem os resultados científicos obtidos em decisões terapêuticas que apoiam os clínicos nas suas abordagens, facilitando, por exemplo, a implementação de alterações de dose ou sugestões de alternativas terapêuticas (Carpenter et al., 2016). Todas elas obedecem a um formato previamente definido nas quais são incluídos os graus de evidência, as consequências do tipo de genótipo na metabolização dos fármacos e ainda algumas recomendações que devem ser adotadas com base nas características genotípicas/fenotípicas. Utilizam as seguintes expressões para caracterizar o tipo de fenótipo de um indivíduo, com base no grau de metabolização dos fármacos (Caudle et al., 2017):

- Metabolizadores lentos/fracos;
- Metabolizadores intermédios;
- Metabolizadores normais;
- Metabolizadores rápidos;
- Metabolizadores ultrarrápidos.

A recolha de células tumorais é fundamental para estudar as mutações somáticas e avaliar o impacto das mesmas nos mecanismos de ação dos fármacos no organismo e, assim, prever os efeitos na farmacodinâmica (Patel, 2016). Alterações genéticas a este nível podem impedir a ligação do fármaco a certos recetores localizados nas células tumorais, pondo em causa a qualidade da resposta terapêutica (Kranzler et al., 2017). A identificação da mutação somática é, assim, fundamental na previsão da resposta das células tumorais ao fármaco administrado, facilitando a seleção do fármaco mais indicado (López-Cortés et al., 2017).

Também a aplicação dos testes farmacogenéticos na pesquisa de polimorfismos que influenciem a farmacodinâmica se faz maioritariamente na área da oncologia.

Segundo o Registo Oncológico Regional do Sul, o cancro é das doenças com maior incidência em Portugal.

Dado o aumento da incidência dos casos de cancro, a DGS (Direção Geral da Saúde) criou o PNDO (Programa Nacional para Doenças Oncológicas) com o objetivo de compilar todos os dados referentes às taxas de incidência de vários tipos de cancro e monitorizar a evolução nacional dos rastreios oncológicos. O último relatório da PNDO disponível diz respeito ao ano de 2015 e, segundo os dados obtidos até 2010, os quatro tipos de cancro com taxas de incidência mais elevados em Portugal são os da próstata, da mama, do cólon e da traqueia, brônquios e pulmão.

Os medicamentos antineoplásicos tradicionais exercem o seu efeito terapêutico atuando sobre as diferentes fases que constituem o ciclo de divisão celular das células cancerígenas. No entanto, devido à falta de seletividade dos citotóxicos, as células normais do doente são também afetadas, principalmente aquelas com taxas de divisão celular semelhantes às células tumorais, resultando no aparecimento de RAM. Por terem taxas de divisão celular aumentada, estas RAM manifestam-se principalmente a nível das células dos folículos pilosos, da medula óssea, do sistema reprodutor e do sistema digestivo. O aparecimento de toxicidade nestas células origina consequências bastante negativas para a qualidade de vida dos doentes, afetando a sua autoestima e a adesão aos tratamentos.

Com o objetivo de aumentar a seletividade dos fármacos, por forma a atuarem apenas nas células cancerígenas, surgiram as terapias dirigidas que permitem a diminuição da toxicidade associada aos tratamentos de quimioterapia. Contudo, mesmo com a utilização de terapêuticas mais seletivas, existe ainda a necessidade de otimizar o tipo de abordagem terapêutica.

Uma das soluções mais eficazes para aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade dos tratamentos quimioterápicos passa pela realização de testes farmacogenéticos para a pesquisa de mutações em genes envolvidos na farmacodinâmica (Yan & Beckman, 2005).

Neste trabalho serão abordados três exemplos que justificam a importância da realização dos testes farmacogenéticos no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas, no cancro da mama e no cancro colorretal metastático.

2.2.3.1- Cancro do pulmão de células não pequenas e o gene EGFR

O cancro do pulmão é dos cancros mais frequentes em Portugal, sendo de particular relevância descobrir qual a melhor abordagem para o seu tratamento. Pode ser dividido em dois grupos, cancro do pulmão de células não pequenas e cancro do pulmão de células pequenas. A diferença entre os dois grupos vai para além do tipo de células envolvidas, sendo igualmente distintas a incidência na população e o mecanismo fisiológico de cada um. Segundo a Liga Portuguesa Contra o Cancro, o cancro do pulmão de células não pequenas é mais comum na população e o seu comportamento é menos agressivo (o crescimento ocorre de forma mais gradual), enquanto que o cancro de células pequenas afeta apenas um número restrito da população, o seu crescimento ocorre de forma mais rápida e a sua capacidade de metastizar outros órgãos é mais elevada (Liga Portuguesa Contra o Cancro, s.d.a).

A norma da DGS referente ao diagnóstico e tratamento do carcinoma de células não pequenas do pulmão defende que a primeira linha para doentes em estágio avançado (estádio IV) com a presença da mutação EGFR (recetor do fator de crescimento epidérmico) positiva é constituída por fármacos inibidores da tirosina cinase, como o gefitinib ou o erlotinib (Norma da Direção-Geral da Saúde, 2013).

As mutações no gene EGF (fator de crescimento epidérmico) na célula tumoral são responsáveis pela ativação do EGFR e consequente aumento do crescimento e proliferação do tumor (Villaruz & Socinski, 2014). A administração de um fármaco que se ligue seletivamente a este recetor nas células tumorais, como o gefitinib, é fundamental para impedir o crescimento do tumor. É importante realçar que este tipo de mutação aumenta a sensibilidade do fármaco na medida em que a sua ação terapêutica apenas será eficaz na presença de tal mutação. As mutações no gene EGF mais frequentes (aproximadamente 90% dos casos) são as que ocorrem por uma deleção “in-frame” no exão 19 e as que ocorrem por substituição no exão 21, sendo estas as que estão associadas ao aumento da sensibilidade do gefitinib (Kim et al., 2017). Dada a importância da presença da mutação no gene EGF para o sucesso do tratamento com gefitinib, a EMA (Agência Europeia do Medicamento) recomenda que antes da seleção do agente quimioterápico a administrar ao doente seja feito um teste farmacogenético de modo a pesquisar a existência ou ausência de mutações no gene EGF. Assim, o gefitinib apenas

deve ser administrado a doentes com cancro do pulmão de células não pequenas que sejam portadores de uma mutação no gene EGF presente nas células tumorais (Kim et al., 2017).

2.2.3.2- Cancro da mama e o gene HER2

De acordo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro, o cancro de maior incidência nas mulheres e a segunda causa de morte por cancro é o cancro da mama, pelo que é estimado que surjam 6.000 novos casos por ano e que ocorram cerca de 1.500 mortes (Liga Portuguesa Contra o Cancro, s.d.b).

Segundo a norma da DGS sobre o tratamento do cancro da mama metastático, doentes que sejam classificados como HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor-type 2) positivo devem iniciar terapêuticas que incluam um agente anti-HER-2, como é o caso do trastuzumab (Norma da Direção-Geral da Saúde, 2012). O gene HER-2 encontra-se no cromossoma 17 e a sua sobreexpressão é observada em cerca de 15-20% dos casos de cancro, estando associada ao sucesso das terapêuticas anti-HER-2 (Kim et al., 2017). A sobreexpressão da proteína HER-2 traduz-se num aumento anormal do número de recetores e está associada a um mau prognóstico da doença, comprometendo a sobrevivência dos doentes com cancro da mama (Kroese, Zimmern & Pinder, 2007). O trastuzumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado do HER-2 que se liga seletivamente ao HER-2, impedindo a sua ativação e consequente proliferação das células tumorais. É de realçar que a ação terapêutica do trastuzumab não está dependente da ausência ou presença da expressão do gene HER-2, mas sim da sua sobreexpressão (Kroese et al., 2007).

Uma vez que a utilização do trastuzumab está dependente da sobreexpressão dos genes HER-2, é fundamental a realização de testes farmacogenéticos antes de iniciar o tratamento com trastuzumab, com o objetivo de quantificar a expressão do gene e proporcionar ao doente o melhor tratamento possível em termos de eficácia e segurança. O trastuzumab está associado ao desenvolvimento de reações adversas como: toxicidade cardíaca, reações associadas à perfusão, reações pulmonares ou ainda toxicidade hematológica. Apenas os doentes que sobreexpressem o HER-2 beneficiam do tratamento com trastuzumab, na medida em que este apenas irá exercer o seu efeito terapêutico nesta

situação. Os testes para a deteção da sobreexpressão do HER-2, ou na amplificação do gene HER-2, baseiam-se em técnicas de imunohistoquímica de fragmentos de biópsia tumoral fixada ou pela utilização da técnica de hibridação *in situ* de fluorescência ou hibridação *in situ* cromogénica, respetivamente (Herceptin® RCM, 2010).

2.2.3.3- Cancro colo-rectal metastático e o gene KRAS

De acordo com a Liga portuguesa Contra o Cancro, o cancro colorretal está na lista dos principais tipos de cancro que afetam a população (Liga Portuguesa Contra o Cancro, s.d.c).

O tratamento do cancro colorretal metastático RAS não mutado inclui fármacos que pertencem à classe dos anticorpos monoclonais, mais precisamente anticorpos anti-EGFR como é exemplo o cetuximab. O mecanismo de ação do cetuximab envolve a ligação ao EGFR, bloqueando a sua ativação e ligação ao produto proteico do proto oncogene RAS e consequente proliferação das células tumorais (Erbix® RCM, 2009). Contudo, a presença de mutações em genes da família do gene RAS traduz-se na ausência de resposta terapêutica do cetuximab em doentes diagnosticados com cancro colorretal metastático (Hecht et al., 2015). A família do gene RAS é constituída por três genes: HRAS, NRAS e KRAS. Relativamente ao cancro colorretal as mutações mais frequentemente encontram-se no gene KRAS, sendo este utilizado como biomarcador genético nos testes farmacogenéticos com o objetivo de prever a resposta dos fármacos anti-EGFR (Kim et al., 2017).

A pesquisa de mutações no gene KRAS não se justifica em doentes nos estádios iniciais da doença, pois não é recomendável a administração de fármacos anti-EGFR nesta fase (Kim et al., 2017). Segundo Estevez-Garcia et al. (2015), a combinação de um anticorpo anti-EGFR a um esquema terapêutico quimioterápico em doentes sem mutação no gene KRAS (“wild-type”) resultou numa melhoria da resposta do organismo e no prolongamento do tempo de vida dos doentes quando comparado com o mesmo regime terapêutico isolado.

A realização dos testes farmacogenéticos é fundamental em indivíduos diagnosticados com cancro colorretal metastático, uma vez que permitem prever a resposta terapêutica dos fármacos quimioterápicos anti-EGFR dependendo da presença ou ausência de mutações no gene KRAS.

2.3- Obstáculos à implementação da Farmacogenética na prática clínica

2.3.1- Medicina clássica

A medicina clássica representa uma das barreiras à implementação da Farmacogenética na prática clínica, dado o racional de base ao seu exercício não compreender a abordagem baseada nas alterações farmacogenéticas, mas também devido à formação dos clínicos no que respeita à prescrição da terapêutica.

Apesar dos avanços na área da genética clínica, a realidade nas abordagens terapêuticas para a maioria das doenças ainda não é a geneticamente personalizada.

Como descrito anteriormente, a medicina clássica assenta a sua prática numa metodologia baseada na avaliação dos sintomas descritos pelo doente, determinação de um diagnóstico e posterior seleção do medicamento adequado com base nas guidelines definidas para a patologia em causa. Esta abordagem assenta num modelo de tentativa-erro, em que numa primeira fase opta-se por administrar a dose mais baixa e caso não haja melhoria do estado de saúde do doente, ou caso surjam reações adversas/toxicidade, a estratégia passa por aumentar a dose do mesmo fármaco ou pela sua substituição. Esta abordagem atrasa a obtenção de uma resposta ótima à farmacologia, em termos de efetividade e segurança, o que para patologias mais graves poderá ser bastante negativo. É importante que a Farmacogenética, nas áreas em que já exista evidência e translação à prática clínica, assuma o seu papel como meio de suporte aos clínicos na decisão de qual o melhor regime terapêutico a instituir ao doente.

Apesar de numerosos estudos demonstrarem que os resultados dos testes farmacogenéticos têm a capacidade de individualizar as terapêuticas farmacológicas para cada doente, existem várias razões que têm vindo a impedir a sua utilização na prática clínica. Um exemplo concreto é a falta de evidência científica que demonstre a importância clínica dos resultados em saúde atingidos com base na informação genética. É o que acontece nos casos em que as variantes genéticas identificadas são raras na população, tornando-se assim quase impossível efetuar estudos com relevância estatística acerca da sua influência na eficácia e segurança dos fármacos (Dong & Wiltshire, 2017).

Outro grande obstáculo são as questões éticas implícitas na execução dos testes genéticos, uma vez que a genética humana é uma ciência que lida com toda a informação genética presente nos genes com o objetivo de dar respostas na área da medicina e a sua manipulação poderá dar origem a alguns problemas éticos, legais ou sociais.

Para que não surjam tais problemas será fundamental, antes de qualquer tipo de análise ao genoma de um indivíduo, criar normas orientadoras para o cumprimento de todos os aspetos éticos e, como forma de respeitar os direitos e os interesses dos indivíduos sujeitos aos testes genéticos, deverá ser-lhes solicitado o seu consentimento informado. Por exemplo, o acesso à informação genética por parte de uma empresa pode levar a uma possível discriminação do colaborador e essa pode ser uma das razões que levam os indivíduos a recusar serem sujeitos aos testes genéticos (Salari & Larijani, 2017). Como forma de contrariar tal situação em 2008 foi criada uma lei nos Estados Unidos da América, GINA (Genetic Information Nondiscrimination Act), que proíbe a discriminação pelos empregadores e pelas companhias de seguros de saúde.

2.3.2- Avaliação económica

As avaliações económicas constituem um dos fatores mais importantes na implementação de qualquer serviço na prática clínica, pois determinam se os custos associados a esse serviço deverão ou não ser suportados pela entidade financiadora (Arwood, Chumnumwat, Cavallari, Nutescu & Duarte, 2016).

A evolução científica e tecnológica na área da Farmacogenética tem vindo a proporcionar o desenvolvimento de novas abordagens cada vez mais sofisticadas, com a consequente

elevação dos seus custos. Em termos económicos, os testes farmacogenéticos são vantajosos, na medida em que permitem reduzir os custos associados ao processo da medicina clássica de tentativa-erro na escolha do medicamento ou da hospitalização de doentes que sofreram reações adversas graves devido a medicamentos inapropriados (Berm et al., 2016).

Para que a implementação dos testes farmacogenéticos seja bem-sucedida, não basta provar o seu benefício clínico. É fundamental que a relação custo-efetividade seja positiva. Para tal, avaliam-se e comparam-se os custos e os resultados obtidos com, pelo menos, duas intervenções concorrentes, com o objetivo de auxiliar na escolha da melhor decisão clínica e estabelecer prioridades no que respeita aos custos que o sistema de saúde pode suportar. As avaliações económicas são, no contexto da Farmacogenética, avaliações fármaco-económicas em que se comparam os resultados dos regimes terapêuticos baseados em informação genética com tratamentos que seguem a metodologia da medicina clássica. Se se demonstrar que a abordagem farmacogenética é economicamente viável ou mais económica (“cost-saving”) do que a abordagem da medicina clássica, fica estabelecido um argumento válido para a sua implementação na prática clínica.

A figura 7 ilustra os cenários possíveis que se podem obter após a realização de avaliações custo-efetividade de estudos farmacogenéticos (Verbelen, Weale & Lewis, 2017).

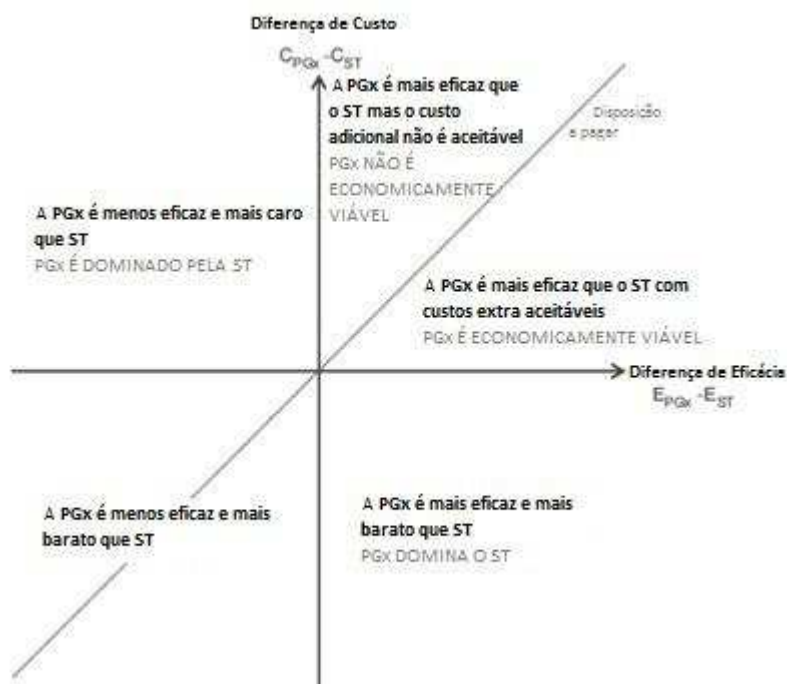


Figura 6- Avaliação da relação custo-efetividade dos testes farmacogenéticos. Legenda: PGx, Farmacogenética; ST, Tratamento Standard. Adaptado de Verbelen et al. (2017).

Analisando a figura 6 e comparando os tratamentos baseados na farmacogenética (PGx) e na medicina clássica (ST) é perceptível que quando a eficácia é superior ($E_{PGx} - E_{ST} > 0$) e o custo é inferior ($C_{PGx} - C_{ST} < 0$), a introdução dos testes farmacogenéticos na prática clínica irá permitir que os tratamentos sejam mais económicos ou dominantes perante os tratamentos *standard*. Quando a relação $C_{PGx} - C_{ST}$ se torna positiva perante as mesmas condições de eficácia podem ocorrer duas situações. Mesmo que o custo dos tratamentos que utilizam testes farmacogenéticos seja superior ao custo dos tratamentos *standard*, o resultado é positivo e a nova abordagem é considerada como economicamente viável. Por outro lado, se o custo for muito superior a implementação dos testes farmacogenéticos não é suportável e neste caso a avaliação é considerada como não economicamente viável (Verbelen et al., 2017).

As variáveis subjacentes a um estudo fármaco-económico são os custos e os resultados obtidos em saúde. A quantificação dos custos apenas pode ser medida em termos de unidades monetárias (euros ou dólares, por exemplo), enquanto que os resultados em saúde podem ser expressos de diferentes formas consoante a avaliação que for feita. Um tipo de análise que apenas quantifica os resultados em saúde em termos económicos é a avaliação da relação custo-benefício de um determinado tratamento. No caso de se tratar

de uma análise da utilidade de custo (“cost utility analyses”), os resultados em saúde são expressos em QALYs (quality-adjusted life years) em que se estima os anos de vida com qualidade após um tratamento (Verbelen et al., 2017). Segundo Beresniak et al. (2015), esta ferramenta é, na maioria das vezes, considerada como um conceito abstrato, na medida em que a quantificação dos anos de vida com qualidade pode não corresponder à realidade. Se a avaliação se basear numa análise da relação custo-efetividade, os resultados em saúde são expressos em termos dos efeitos que uma dada terapêutica proporcionou, como por exemplo a redução de reações adversas (Verbelen et al., 2017).

Com base nestes argumentos, e na tentativa de demonstrar se os tratamentos que recorrem a testes farmacogenéticos são custo-efetivos, Verbelen et al. (2017) fizeram a revisão de inúmeras avaliações económicas baseadas na tabela desenvolvida pela FDA, com o objetivo de identificar variações genéticas que pusessem em causa a eficácia e a segurança de acordo com a dosagem de fármaco administrado. Durante a seleção dos estudos aos autores excluíram aqueles que avaliavam biomarcadores genéticos de origem não germinativa (por exemplo mutações no DNA viral ou em DNA de origem tumoral), pois para variantes genéticas de DNA germinativo apenas é necessário realizar um único teste ficando a informação disponível durante toda a vida do doente. Do total de 137 associações farmacogenéticas presentes na respetiva tabela, os autores identificaram 44 avaliações económicas relativas a 10 fármacos e dessas avaliações cerca de 57% estavam a favor do uso dos testes genéticos, sendo que 30% eram economicamente viáveis e 27% representavam resultados mais económicos (figura 7 – gráfico em queijo). A grande parte dos estudos selecionados pelos autores dizem respeito a testes genéticos para fármacos específicos de acordo com a patologia, nomeadamente, azatioprina para a área de reumatologia, clopidogrel para cardiologia, abacavir para HIV, carbamazepina para neurologia, irinotecano para oncologia e clonazapina para psiquiatria (figura 7 – gráfico em colunas).

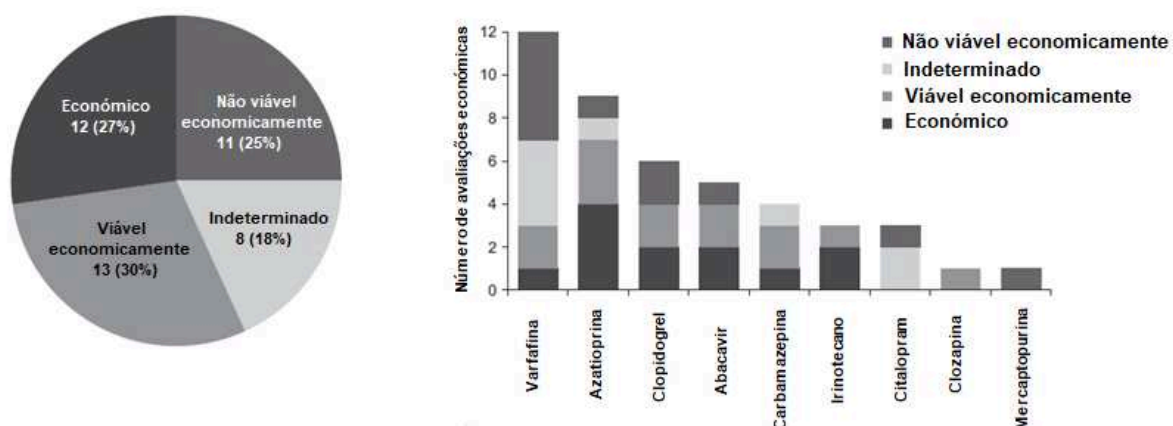


Figura 7- Resultados obtidos num estudo sobre a relação custo-efetividade dos testes farmacogenéticos.

Adaptado de Verbelen et al. (2017).

Durante o seu estudo Verbelen et al. (2017) concluíram também que o custo dos testes genéticos é uma condição que influencia bastante a decisão de considerar as abordagens baseadas em farmacogenéticas como custo-efetivas ou não. Os autores puseram a hipótese de no futuro a acessibilidade aos testes genéticos ser praticamente total, ou seja, não terem quaisquer custos para os doentes. Dessa avaliação resultou que os testes genéticos seriam mais efetivos e com um custo inferior (aumento de 27% para 50%) e uma diminuição de 30% para 25% sobre a efetividade a um preço adicional, o que significa que a relação custo-efetividade aumenta consideravelmente (figura 8). Os autores consideram que no futuro a hipótese dos testes genéticos serem gratuitos para os doentes pode tornar-se uma possibilidade na medida em que, com os avanços na área da genética, começam a surgir cada vez mais empresas a competir e, no caso da Farmacogenética se tornar uma prática comum, os preços começarão a baixar.

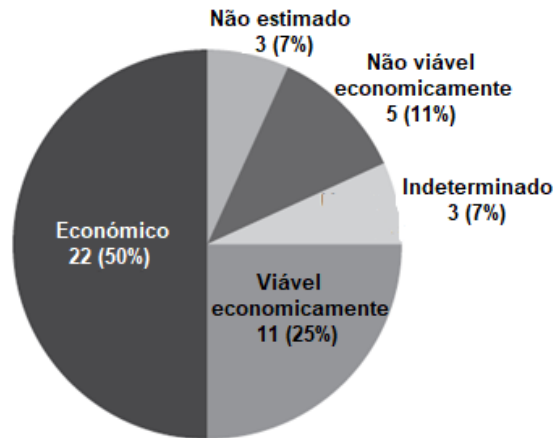


Figura 8- Estudo da influência do custo dos testes genéticos nas avaliações fármaco-económicas.

Adaptado de Verbelen et al. (2017).

Finalmente, ao longo dos estudos os autores apresentam algumas limitações das avaliações económicas que poderão influenciar os resultados obtidos. Uma das limitações apontadas é o facto de alguns parâmetros, como prever a probabilidade de reações adversas e os custos necessários para as reverter, dificultarem a exatidão dessas avaliações. Outro fator que pode alterar o resultado destes estudos refere-se à perspetiva sobre o qual são realizados, ou seja, os resultados de um determinado tratamento serão diferentemente valorizados caso a avaliação fármaco-económica seja feita na perspetiva de uma companhia de seguros ou do sistema nacional de saúde, por exemplo. Verbelen et al. (2017) defendem ainda que as avaliações económicas adquirem características consoante o país onde são realizadas, pois dependem da capacidade económica de cada país e da disponibilidade dos tratamentos no mesmo.

2.4- Estratégias de implementação da Farmacogenética na prática clínica

O principal objetivo da farmacogenética é estimar a resposta do doente a um determinado fármaco de modo a otimizar o tratamento. Para tal é fundamental a elaboração de procedimentos analíticos que auxiliem a interpretação dos testes farmacogenéticos e a sua tradução para a prática clínica.

Após a descoberta da influência das variantes alélicas de enzimas metabolizadoras na resposta do organismo a certos fármacos, têm vindo a ser desenvolvidos estudos com o objetivo de identificarem os polimorfismos genéticos responsáveis pela enorme variabilidade documentada relativamente à eficácia e segurança de alguns regimes terapêuticos. No entanto, para facilitar a implementação da Farmacogenética na prática clínica é necessário que os resultados obtidos sejam direcionados acima de tudo para a vertente clínica. Não basta identificar uma sequência de DNA, que expresse uma determinada resposta no organismo. É fundamental que essa resposta tenha importância clínica relevante (Mirsadeghi & Larijani, 2017).

A aplicação na prática clínica pode torna-se bastante desafiante, uma vez que a resposta aos fármacos no organismo está dependente de outros fatores para além dos polimorfismos genéticos, como por exemplo a idade ou etnia do doente, fatores internos (condições patológicas do doente ou administração concomitante de outros medicamentos) ou fatores externos (tabagismo ou poluição) (Arwood et al., 2016).

Segundo estes autores, devem existir bases sólidas que sustentem a introdução prática da Farmacogenética, nomeadamente (Arwood et al., 2016).:

- A presença de evidência científica que permita justificar a mais valia da realização dos testes farmacogenéticos;
- A existência de equipas multidisciplinares constituídas por pessoal qualificado capaz de responder às necessidades;
- A existência de departamentos de informática e tecnologias de informação que permitam detetar e solucionar quaisquer danos informáticos que ocorram e ainda que facilitem a comunicação entre as várias instituições onde são realizados os testes farmacogenéticos;
- A existência de laboratórios (fundamental) com os equipamentos necessários à realização dos testes, que garantam as boas práticas de laboratório e que cumpram as regras de garantia e controlo da qualidade

Para que a Farmacogenética se torne uma ferramenta útil na prática clínica é fundamental que os resultados dos testes farmacogenéticos sejam partilhados entre os laboratórios e reportados para os sistemas de registo de dados em saúde, contribuindo assim para o aumento do grau de evidência científica e fortalecendo a confiança dos médicos no momento da sua requisição (Caudle et al., 2017).

Uma das estratégias de implementação passa por descrever e fundamentar a aplicabilidade dos testes genéticos.

Segundo Sanderson (2005), os avanços tecnológicos na área da genética permitiram expandir a oferta de testes genéticos e consequentemente surgiu a necessidade de desenvolver um método capaz de avaliar a qualidade dos mesmos. Para o autor, a melhor forma de o fazer foi com uma abordagem designada de ACCE (Analytic validity, Clinical validity, Clinical utility and Ethical, legal and social issues). O termo “Analytic validity” diz respeito à capacidade de quantificar o genótipo de interesse de uma forma fiável e precisa, uma vez que o mais importante é identificar as variantes genéticas de acordo com um determinado fenótipo relativamente à resposta de um fármaco. Como o nome sugere, o termo “Clinical validity” diz respeito à capacidade de os testes detetarem uma doença ou anteverem o fenótipo relacionados com o genótipo. Por fim o termo “Clinical utility” refere-se à utilidade dos testes genéticos na prática clínica e às possíveis alterações que poderão surgir relativamente aos resultados em saúde (Scott, 2011).

Como mencionado em capítulos anteriores, a medicina clássica é um obstáculo à implementação da Farmacogenética na rotina da prática clínica. Quer a formação dos profissionais de saúde, para se basearem nas guidelines terapêuticas, quer a falta de conhecimento por parte dos doentes acerca dos benefícios dos testes genéticos para o sucesso da sua terapêutica, são fatores que contribuem para a dificuldade de aplicação da Farmacogenética como um método de rotina nas instituições de saúde.

Neste sentido, o farmacêutico pode ter um papel importante, ao transmitir os seus conhecimentos nesta área aos restantes profissionais de saúde, direcionando uma formação eficaz e dando a conhecer guidelines que descrevam a utilidade dos testes farmacogenéticos em diferentes cenários de diferentes patologias.

É extremamente importante que os clínicos tenham consciência das vantagens dos testes genéticos para que possam transmitir confiança aos seus doentes e, também, porque os seus conhecimentos teóricos acerca da Farmacogenética influenciam bastante a aplicabilidade dos testes na prática clínica comum (Scott, 2011).

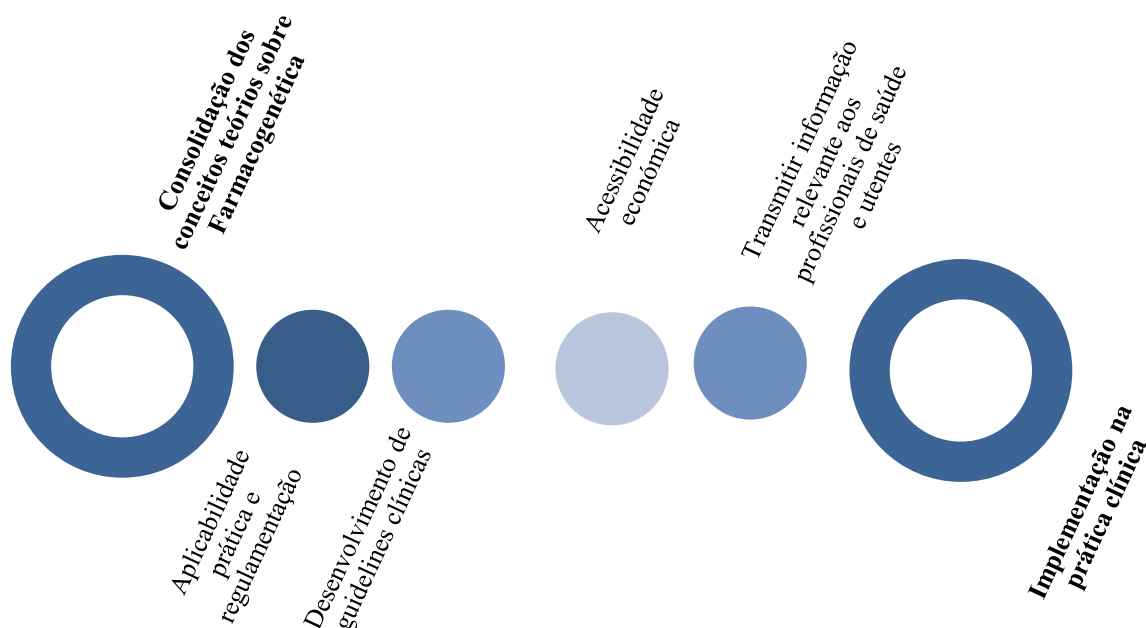


Figura 9- Barreiras e desafios relativamente à implementação da Farmacogenética na prática clínica.

Manolio et al. (2013) estabeleceram uma série de soluções, que se complementam, para ultrapassar os desafios da implementação da Farmacogenética em ambiente clínico. Em seguida serão apresentadas algumas soluções defendidas por estes autores.

A falta de evidência científica pode ser combatida, por exemplo, através da realização de mais estudos acerca das vantagens práticas da realização de testes farmacogenéticos para os doentes; investigando, mais detalhadamente, os potenciais benefícios e/ou riscos dos testes que atualmente suscitam mais dúvidas nos clínicos; e, ainda, tornar públicos, por meio de artigos científicos, os vários sucessos obtidos.

Com o objetivo de promover a inclusão dos testes genéticos nas instituições de saúde e a sua aceitação pelos clínicos, os autores defendem que deveriam ser criados comités de aconselhamento de forma a esclarecer questões relacionadas com a área da Farmacogenética. Defendem ainda que os responsáveis pela implementação desta nova abordagem deveriam aproveitar o momento para fortalecer a qualidade dos seus serviços e equipamentos tirando partido dos sistemas da qualidade das respetivas instituições como forma de justificar a sua intervenção (Manolio et al., 2013).

Outro aspeto importante seria a avaliação do grau de conhecimento dos clínicos, dos doentes e dos restantes indivíduos envolvidos na prestação de cuidados sobre a aplicabilidade da farmacogenética. Uma vez identificadas as necessidades de formação para os vários intervenientes, deveriam ser desenvolvidas campanhas e formações adequadas, onde, por exemplo, se procuraria informar os clínicos acerca de qual o momento indicado para o doente fazer o teste e como interpretar os resultados, por forma a se seleccionar o melhor regime terapêutico (Mirsadaghi & Larijani, 2017).

Para que a introdução da Farmacogenética seja bem-sucedida não basta a aprovação por parte dos clínicos, como também é fundamental que os doentes tenham consciência das suas vantagens e desvantagens/riscos (Patel, 2016).

Mais uma vez, o papel do farmacêutico para a implementação da Farmacogenética em ambiente clínico é fundamental na medida em que deverá transmitir os seus conhecimentos aos restantes profissionais de saúde envolvidos nesta área, sendo capaz de adaptá-los de modo a que sejam entendidos pelos doentes e restante comunidade não científica (Mills & Haga, 2013). Outros autores sugerem que, devido à complexidade dos testes genéticos, o farmacêutico, para facilitar a sua implementação, deverá contribuir para uma maior acessibilidade na interpretação dos resultados, potenciando que os clínicos tenham autonomia suficiente para adequar as doses de fármaco de acordo com os genótipos de cada doente (Mirsadaghi & Larijani, 2017).

Em 2013 o NIH (National Institutes of Health) criou um grupo de trabalho denominado de IGNITE (Implementing GeNomics In praTricE), constituído por várias instituições que utilizam testes farmacogenéticos, cujo principal objetivo é apoiar o desenvolvimento e investigação de modelos sobre genética médica, no sentido de promover a sua implementação na prática clínica (“IGNITE”, s.d.).

A existência de uma rede sólida de instituições que seguem o mesmo tipo de abordagem pode ser uma estratégia de implementação, pois permite o desenvolvimento de uma base de dados com dimensão suficiente para que seja possível avaliar o impacto da introdução dos testes farmacogenéticos nos resultados clínicos.

Em 2015 foi constituído o Grupo de Trabalho em Farmacogenética que teve como objetivo associar mais instituições, armazenar e partilhar dados relativos a resultados

obtidos e estratégias utilizadas e analisar a relação custo/benefício dos testes para cada instituição (Cavallari et al., 2017).

Um parâmetro bastante importante no processo de implementação da Farmacogenética na prática clínica é a uniformização dos conceitos para que todos os envolvidos consigam comunicar e partilhar resultados. Por exemplo, a designação dos fenótipos e das variantes genéticas devem ser standardizadas.

Através da análise de várias referências bibliográficas, é notório que existem diferentes termos para designar os mesmos fenótipos, observados em indivíduos com determinadas variantes genéticas identificadas pelos testes farmacogenéticos. Por exemplo, o mesmo fenótipo pode ser designado, consoante o laboratório onde o teste foi realizado, como “baixa atividade”, “função diminuída”, “sem atividade” ou ainda “atividade indetetável”. Como consequência, durante a interpretação dos resultados dos testes podem surgir dúvidas nos clínicos a cerca de como hão de atuar, despoletando a desconfiança dos próprios e dos doentes e familiares. A falta de congruência na descrição dos resultados poderá ainda dificultar a comunicação entre os laboratórios onde os testes são realizados, caso seja necessário recorrer a mais de um laboratório, e, desta forma, a transmissão e interpretação de conhecimentos é mais difícil (Caudle et al., 2017).

Previamente ao desenvolvimento de estratégias de implementação da Farmacogenética em ambiente clínico, é fundamental determinar quantos doentes e instituições de saúde serão abrangidos pelos novos métodos de tratamento, para que a escolha da melhor abordagem de implementação da Farmacogenética seja a mais racional possível (Carpenter et al., 2016). Tendo consciência, mesmo que empiricamente, do número de doentes que poderão vir a usufruir de um tratamento personalizado, de acordo com o seu perfil genético, torna-se mais fácil justificar a necessidade da implementação de testes genéticos, de modo a tornar o sistema de saúde cada vez mais sustentável.

Carpenter et al. (2016) realizaram um estudo com o objetivo de identificar o número de doentes expostos a pelo menos um dos 30 fármacos, para os quais existe evidência suficiente acerca da relação direta entre as variantes genéticas e a sua ação no organismo, e ainda identificar qualitativamente as instituições de saúde envolvidas, no sentido de investir na sua formação dos profissionais durante a fase de implementação. Concluíram que, para que a implementação dos testes farmacogenéticos seja bem sucedida, é

fundamental que o conhecimento dos clínicos acerca desta matéria seja bem consolidado, devendo existir uma formação contínua nesta área do conhecimento.

As avaliações económicas assumem um papel bastante importante na implementação da Farmacogenética na prática clínica, pois são um dos parâmetros que justificam a sua mais valia.

Uma das medidas apontadas como forma de melhorar a relação custo-efetividade passa pela realização de testes que abranjam a pesquisa de vários genes em vez de testes que analisem apenas um gene isoladamente, o que irá permitir obter informação adicional e relevante acerca de possíveis alternativas de tratamento (Patel, 2016).

2.5- A responsabilidade do farmacêutico

Os farmacêuticos desempenham um papel muito importante durante os cuidados prestados aos doentes, através da sua intervenção na adequação dos regimes terapêuticos, para que estes sejam o mais seguros e eficientes possíveis, de acordo com as características genéticas de cada doente (Smith, Bates, Bodenheimer & Cleary, 2010).

Segundo o artigo 10º do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” e deve ainda “ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nela se encerra, o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência e deve contribuir para a realização dos objetivos da política de saúde”. Neste sentido é obrigação do farmacêutico desempenhar as atividades necessárias à execução, análise e interpretação dos testes genéticos e consequente colaboração na decisão sobre qual o melhor fármaco e dose a administrar a um dado doente. Deverá fazê-lo tendo em conta os resultados obtidos nos testes farmacogenéticos, nomeadamente no que respeita à influência dos polimorfismos genéticos na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos.

Visto que a área da Farmacogenética é muito complexa e relevante para os resultados em saúde do doente, segundo a ASHP o farmacêutico terá de se especializar nesta área, por forma a ser capaz de responder aos desafios da farmacogenética e assumir a responsabilidade de que os testes genéticos apenas serão aplicados quando estritamente necessários, com o objetivo de otimizar a terapêutica.

É fundamental que exista uma relação interdisciplinar entre todos os profissionais de saúde envolvidos, desde farmacêuticos, médicos, enfermeiros, investigadores, técnicos de laboratório e pessoal auxiliar. A ligação com o doente é absolutamente necessária para que haja uma melhor perceção dos potenciais problemas relacionados com a medicação.

Segundo a ASHP os farmacêuticos assumem uma série de funções nesta área (tabela 2) e as suas responsabilidades incluem a *“promoção de um uso adequado e no tempo certo dos testes genéticos; interpretação dos resultados dos testes farmacogenéticos; e educação de colegas farmacêuticos, outros profissionais de saúde e a restante população sobre o campo da Farmacogenética”*.

Tabela 2- Funções dos farmacêuticos na área da Farmacogenética estabelecidas pela ASHP. Adaptado de American Society of Health-System Pharmacists (2015).

Farmacêuticos com formação básica em farmacogenética	Farmacêuticos especialistas em farmacogenética
Recomendar a aplicação dos testes genéticos para facilitar a seleção do fármaco e a sua dosagem;	Desenvolver ferramentas de suporte eletrónicas, com o objetivo de facilitarem a prescrição;
Estruturar um perfil qualitativo e quantitativo do fármaco para o doente com base no seu perfil farmacogenético;	Elaborar materiais de apoio para que os doentes se apercebam da importância da farmacogenética nas suas vidas no curto espaço de tempo, mas também a longo prazo;
Promover o conhecimento dos princípios da farmacogenética junto dos doentes, farmacêuticos e outros profissionais de saúde, incluindo a relação custo-efetividade dos mesmos;	Desenvolver guidelines e tentativa de implementação de serviços especializados em farmacogenética;
Transmitir à equipa responsável as recomendações terapêuticas específicas sobre farmacogenética, assim como documentos que ilustrem a interpretação dos resultados obtidos.	Contribuir para a implementação dos testes farmacogenéticos na prática clínica;
	Criar ao longo do tempo documentos específicos que avaliem os resultados obtidos de cada doente e a avaliação económica de cada teste

Segundo Mills e Haga (2013), deveria ser estabelecida uma parceria entre os geneticistas e os farmacêuticos com o objetivo de promover a adesão dos clínicos aos testes farmacogenéticos e torná-los num método de diagnóstico importante. As duas classes profissionais complementam-se na medida em que os farmacêuticos, como especialistas

do medicamento, detêm o conhecimento sobre farmacocinética e farmacodinâmica podendo desta forma auxiliar na decisão do clínico sobre qual a melhor terapêutica a instituir ao doente após análise dos resultados dos testes.

Durante a sua formação, os farmacêuticos adquirem competências que potenciam a segurança dos doentes relacionada com a medicação. Aprenderam a avaliar, prevenir e resolver os possíveis efeitos adversos que poderão surgir durante uma terapêutica e têm a qualificação suficiente para sugerir uma alternativa mais segura e eficaz (Mills & Haga, 2013).

Com base nas suas capacidades devem formar uma equipa sólida com os clínicos, com o intuito de promover a colaboração entre as duas classes profissionais durante a requisição, monitorização e interpretação dos testes farmacogenéticos com o grande objetivo de promover os melhores cuidados em saúde para o doente (Smith, Bates, Bodenheimer & Cleary, 2010). Os geneticistas têm um conhecimento mais limitado no que respeita a assuntos farmacêuticos, contudo assumem também um papel muito importante na implementação dos testes farmacogenéticos, uma vez que têm a capacidade de interpretar os resultados, informar os doentes acerca de todos os processos envolvidos e ainda recomendar diversas metodologias de investigação (Callard, Newman & Payne, 2012).

3- Conclusão

A análise do perfil genético é a chave para a otimização das terapêuticas. As respostas farmacológicas podem ser melhoradas pela seleção do medicamento certo e posterior ajuste de doses, com base nas características genotípicas do doente, através do aumento de eficácia e diminuição do número de reações adversas. Esta nova abordagem contribui para o aumento da adesão por parte dos doentes (Wang, McLeod & Weinshilboum, 2011) e permite promover o uso racional do medicamento, contribuindo para reduzir a despesa e os tempos de tratamentos, os quais irão refletir um impacto positivo para os encargos do Sistema Nacional de Saúde.

O farmacêutico assume um papel fulcral na implementação da Farmacogenética na prática clínica, uma vez que é um profissional de saúde com conhecimentos de base importantes para a compreensão desta área, tendo o dever de se especializar e de ajudar a instruir os restantes membros da equipa de saúde acerca da interpretação correta dos resultados dos testes farmacogenéticos e a melhor forma de os aplicar.

O foco principal da medicina é a qualidade de vida dos doentes, pelo que as novas abordagens de tratamento devem ser cada vez mais personalizadas e direcionadas para os doentes.

Na prática clínica os testes farmacogenéticos podem ser utilizados desde a fase de desenvolvimento de novos medicamentos, passando pelo período em que o medicamento está disponível para ser administrado aos doentes, até à fase de reintrodução de medicamentos que tenham sido retirados do mercado pela notificação de excessivas reações adversas graves. A aplicabilidade dos testes farmacogenéticos é muito vasta, pelo que:

- Podem ser utilizados durante as pesquisas de identificação de biomarcadores genéticos previamente à instituição de certos regimes terapêuticos;
- São uma ferramenta útil durante o processo de desenvolvimento de novos fármacos, podem auxiliar os clínicos sobre qual o melhor fármaco e qual a dose certa a administrar ao doente;
- Permitem antever a ocorrência de reações adversas através da pesquisa de polimorfismos, entre outras.

A área da medicina em que a Farmacogenética está mais aplicada é a oncologia.

A necessidade de atuar rapidamente sobre a proliferação de células tumorais, a gravidade das reações adversas que surgem durante os tratamentos com agentes quimioterápicos, os aspetos negativos relacionados com a parte social, emocional e física dos doentes oncológicos e o aumento do número de mortes por vários tipos de cancro devido à falta de eficácia das terapêuticas são aspetos que justificam a implementação da Farmacogenética na prática clínica.

Ao longo desta revisão foram apontadas várias vantagens dos testes farmacogenéticos, principalmente no que refere a sua capacidade na deteção de polimorfismos genéticos, e consequentemente otimização das terapêuticas em termos de eficácia e segurança e a contribuição na diminuição dos tempos de tratamento e do número de reações adversas. Para além das vantagens direcionadas para os doentes, a utilização dos testes farmacogenéticos permite a diminuição dos insucessos durante as fases de desenvolvimento de novos medicamentos e o aumento do lançamento de novas moléculas destinadas a grupos alvo de doentes, o que poderá possibilitar o crescimento de várias empresas da indústria farmacêutica.

Contudo, esta nova abordagem apresenta algumas desvantagens que poderão dificultar a sua implementação na prática clínica.

Uma das desvantagens apontadas é o tempo de espera que é necessário para obter os resultados dos testes farmacogenéticos previamente à administração dos medicamentos, o que poderá por em causa o estado de saúde do doente, por agravamento dos sintomas.

Na minha perspetiva, a elaboração da monografia foi um grande desafio ao qual me dediquei a tempo inteiro, contudo, devido à falta de tempo de qualidade que poderia ter sido dedicado à pesquisa de mais conteúdo bibliográfico, ficaram alguns assuntos sobre os quais gostaria de ter aprofundado.

Como futura mestre em Ciências Farmacêutica, o tema da Farmacogenética suscita-me bastante curiosidade devido às potenciais vantagens e mais valias que esta ciência pode proporcionar aos doentes. Apesar de a grande maioria dos estudos se dedicarem à área da

oncologia, no futuro seria uma boa aposta investir noutras áreas da medicina com o objetivo de otimizar as terapêuticas, melhorando os prognósticos das doenças.

Com a realização deste trabalho posso concluir que a Farmacogenética tem o potencial de tornar os tratamentos cada vez mais eficazes e seguros, contribuindo para o aumento dos resultados positivos, quer para o estado de saúde dos doentes, quer para o sistema de saúde, assim saibamos, em conjunto, ultrapassar as barreiras à sua implementação

4- Bibliografia

American Society of Health-System Pharmacists. (2015). ASHP statement on the pharmacist's role in clinical pharmacogenomics. *Am J Health-Syst Pharm.* 72, 579-81. doi: 10.2146/sp150003.

Arquivo de Informação do Projeto do Genoma Humano. (2017). Consultado a 20/08/2017. Disponível em http://web.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/index.shtml.

Arwood, M.J., Chumnumwat, S., Cavallari, L.H., Nutescu, E.A. e Duarte, J.D. (2016). Implementing Pharmacogenomics at Your Institution: Establishment and Overcoming Implementation Challenges. *Clinical and Translational Science*, 9(5), 233–245. doi.org/10.1111/cts.12404

Bayer. (s.d.). Personalized medicine. Consultado a 02/02/2017. Disponível em <http://pharma.bayer.com/en/innovation-partnering/research-focus/oncology/personalized-medicine/#&gid=1&pid=1>.

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 life-years outcome: results from the ECHOUTCOME European project. *Pharmacoeconomics*; 33 (1), 61–69. doi: 10.1007/s40273-014-0216-0.

Berm, E. J. J., De Loeff, M., Wilffert, B., Boersma, C., Annemans, L., Vegter, S., ... Postma, M. J. (2016). Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: A systematic review. Second update of the literature. *PLOS ONE*, 11(1), 1–22. doi.org/10.1371/journal.pone.0146262.

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

Brito, M. (2015). A farmacogenética e a medicina personalizada Pharmacogenetics and personalized medicine. *Saúde & Tecnologia*, 14, 5–10.

Brockmoller J., Kirchheiner J., Meisel C., Roots I. (2000). Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics*, 1(2), 125-52. doi.org/10.1517/14622416.1.2.125

Callard A., Newman W. e Payne K. (2012). Delivering a pharmacogenetic service: is there a role for genetic counselors? *Journal of genetic counseling*, 21(4), 527–535. doi: 10.1007/s10897-011-9415-4.

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

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

Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M., ... Hoffman, J. M. (2017). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*, 19(2), 215–223. doi.org/10.1038/gim.2016.87

Cavallari, L. H., Beitelshes, A. L., Blake, K. V., Dressler, L. G., Duarte, J. D., Elsey, A., ... Johnson, J. A. (2017). The IGNITE Pharmacogenetics Working Group: An Opportunity for Building Evidence with Pharmacogenetic Implementation in a Real-World Setting. *Clinical and Translational Science*, 10(3), 143–146. doi.org/10.1111/cts.12456

Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (1998). Ordem dos Farmacêuticos.

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

Dong, O. M. e Wiltshire, T. (2017). Advancing precision medicine in healthcare: addressing implementation challenges to increase pharmacogenetic testing in the clinical setting. *Physiological Genomics*, 49(7), 346–354. doi.org/10.1152/physiolgenomics.00029.2017

Erbitux®: Resumo das Características do Medicamento (RCM). (2009). EMA. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf

Estevez-garcia, P., Rivera, F., Molina-pinelo, S., Gómez, J., Limón, M. L., Pastor, M. D., ... Garcia-carbonero, R. (2015). Gene expression profile predictive of response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Oncotarget*, 6(8), 6151–6159. doi.org/10.18632/oncotarget.3152

Guidelines. (2017). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Consultado a 16/08/2017. Disponível em <https://cpicpgx.org/guidelines/>

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

Herceptin®: Resumo das Características do medicamento (RCM). (2010). EMA. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf

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

IGNITE. (s.d.). Implementing GeNomics In pracTicE. Consultado a 28/09/2017. Disponível em <https://ignite-genomics.org/about-ignite/>

Kim, S., Yun, Y.-M., Chae, H.-J., Cho, H.-J., Ji, M., Kim, I.-S., ... Chun, S. (2017). Clinical Pharmacogenetic Testing and Application: Laboratory Medicine Clinical

Practice Guidelines. *Annals of Laboratory Medicine*, 37(2), 180. doi.org/10.3343/alm.2017.37.2.180

Kranzler, H. R., Smith, R. V., Schnoll, R., Moustafa, A., e Greenstreet-Akman, E. (2017). Precision medicine and pharmacogenetics: What does oncology have that addiction medicine does not? *Addiction*, (4). doi.org/10.1111/add.13818

Kroese, M., Zimmern, R. L. e Pinder, S. E. (2007). HER2 status in breast cancer - An example of pharmacogenetic testing. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 100(7), 326–329. doi.org/10.1258/jrsm.100.7.326

Lazaridis, K. N. (2017). Improving Therapeutic Odyssey: Preemptive Pharmacogenomics Utility in Patient Care. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 101(1), 40. doi.org/10.1002/cpt.543

Li, Y., Tang, H.L., Hu, Y.F. e Xie, H.G. (2012). The gain-of-function variant allele CYP2C19*17: a double-edged sword between thrombosis and bleeding in clopidogrel-treated patients. *J. Thromb. Haemost.*10(2), 199–206. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04570.x

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/>

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

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

Lin, J., Long, J., Wang, A., Zheng, Y. e Zhao, H. (2017). Precision medicine: In need of guidance and surveillance. *World Journal of Gastroenterology*, 23(28): 5045-5050. doi.org/10.3748/wjg.v23.i28.5045

- López-Cortés, A., Guerrero, S., Redal, M. A., Alvarado, A. T. e Quiñones, L. A. (2017). State of art of cancer pharmacogenomics in Latin American populations. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6). doi.org/10.3390/ijms18060639
- Manolio, T. A., Chisholm, R. L., Ozenberger, B., Roden, D. M., Williams, M. S., Wilson, R., ... Ginsburg, G. S. (2013). Implementing genomic medicine in the clinic: the future is here. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 15(4), 258–67. doi.org/10.1038/gim.2012.157
- Marsh, S. e McLeod, H. L. (2006). Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice. *Human Molecular Genetics*, 15(1), 89–93. doi.org/10.1093/hmg/ddl087
- Mega, J. L., Simon T., Collet JP., Anderson J. L., Antman E. M., Bliden K., ..., Sabatine M. S. (2011). Reduced-Function CYP2C19 Genotype and Risk of Adverse Clinical Outcomes Among Patients Treated With Clopidogrel Predominantly for PCI: A Meta-Analysis. *Jama*, 304(16), 1821–1830. doi.org/10.1001/jama.2010.1543
- Metzger, I. F., Souza-Costa, D. C. e Tanus-Santos, J. E. (2006). Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina*, 39(4), 515–521. doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v39i4p515-521
- Mills, R. e Haga, S. B. (2013). Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics*, 14(8), 957–968. doi.org/10.2217/pgs.13.76
- Mirsadeghi, S., e Larijani, B. (2017). Personalized medicine: Pharmacogenomics and drug development. *Acta Medica Iranica*, 55(3), 150–165. Disponível em <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6211>.
- Moriyama, B., Obeng, O. A., Barbarino, J., Penzak, R.S., Henning, A. S., Scott A. S., ..., Walsh J. T. (2016). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 102(7),45-51. doi.org/10.1002/cpt.583

Nebert, D. W., Zhang, G. e Vesell, E. S. (2008). From Human Genetics and Genomics to Pharmacogenetics and Pharmacogenomics: Past Lessons, Future Directions. *Drug Metabolism Reviews*, 40(2), 187–224. doi.org/10.1080/03602530801952864

Norma da Direção-Geral da Saúde. Tratamento do Cancro da Mama Metastático. (2012). Direção-Geral da Saúde. Disponível em. file:///C:/Users/beatr/Downloads/i020443.pdf

Norma da Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma de Não Pequenas Células do Pulmão. (2013). Direção-Geral da Saúde. Disponível em file:///C:/Users/beatr/Downloads/i020424.pdf

Patel, J. N. (2016). Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 9, 65–77. doi.org/10.2147/PGPM.S62918

Pirmohamed, M. (2001). Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(4), 345–347. doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01498.x

Plöthner, M., Ribbentrop, D., Hartman, J. P. e Frank, M. (2016). Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine in Germany. *Advances in Therapy*, 33(9), 1461–1480. doi.org/10.1007/s12325-016-0376-8

Relling, M. V., e Evans, W. E. (2015). Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 526(7573), 165–187. doi.org/10.1007/128.

Roden, D. M., Altman, R. B., Benowitz, N. L., Flockhart, D. A., Giacomini, K. M., Johnson, J. A., ... Weiss, S. T. (2006). Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities. *Annals of Internal Medicine*, 145(10), 749–757. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006954/>

- Ruaño, G. e Valdes, R. (2010). Laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. In R. Valdes, D. A. Payne e M. W. Linder (Eds.), *Laboratory Medicine Practice Guidelines* (pp. 3–10). Disponível em <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Laboratory+Analysis+and+Application+of+Pharmacogenetics+to+Clinical+Practice#0>
- Salari, P., & Larijani, B. (2017). Ethical Issues Surrounding Personalized Medicine: A Literature Review. *Acta Med Iran*, 55(3), 209–217. Disponível em <http://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/6215>
- Santos, H., Iglésias, P., Fernanández-Llimós, F., Faus, M. J. e Rodrigues, L. M. (2004). Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados com Medicamentos. *Ata médica portuguesa*, 17, 59-66. Disponível em <https://pdfs.semanticscholar.org/a6b3/85209bdcdbc6f6f5e0a99d290e81271b681ad.pdf>
- Scott, S. A. (2011). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genetics in Medicine*, 13(12), 987–995. doi.org/10.1097/GIM.0b013e318238b38c
- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Stein, C. M., Hulot, J.-S., Mega, J. L., Roden, D. M., ... Shuldiner, A. R. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 94(3), 317–323. doi.org/10.1038/clpt.2013.105
- Sim, S. C., e Ingelman-Sundberg, M. (2010). The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature website: a peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Human Genomics*, 4(4), 278–81. doi.org/10.1186/1479-7364-4-4-278
- Shin, J., Kayser, S.R. e Langaee T.Y. (2009). Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *American Journal of Health-System Pharmacy*. Vol. 66(7), 625-37. doi.org/10.2146/ajhp080170
- Smith, M., Bates, D. W., Bodenheimer, T., e Cleary, P. D. (2010). Why pharmacists belong in the medical home. *Health Affairs*, 29(5), 906–913. doi.org/10.1377/hlthaff.2010.0209

Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labeling. (2017). *Food & Drug Administration*. Consultado a 20/09/2017. Disponível em <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM578588.pdf>

Thervet, E., Lorient MA., Barbier S., Buchler M., Ficheux M., Choukroun G., ... Legendre C. (2010). Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 87(6), 721–726. doi.org/10.1038/clpt.2010.17

Ventola, C. L. (2013). Role of pharmacogenomic biomarkers in predicting and improving drug response: part 1: the clinical significance of pharmacogenetic variants. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(9), 545–60. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3828931&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Verbelen, M., Weale, M. E., e Lewis, C. M. (2017). Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *The Pharmacogenomics Journal*, (February), 1–8. doi.org/10.1038/tpj.2017.21

Villaruz, L. C. e 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. doi.org/10.1053/j.semtcvs.2012.01.001

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.

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