

Manuel João Rebelo Neto

Farmacogenética/Farmacogenómica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

Manuel João Rebelo Neto

Farmacogenética/Farmacogenómica

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2013

© 2013
Manuel João Rebelo Neto
TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Manuel João Rebelo Neto

Farmacogenética/Farmacogenómica

Manuel João Rebelo Neto

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação do Prof. Doutor José Manuel Cabeda

Resumo

Os seres humanos podem apresentar respostas terapêuticas muito diferentes quando lhes é administrado o mesmo fármaco. Estas variações podem ser devido a diferenças na sua idade, peso, género, estado de saúde, dieta e por último mas não menos importante o fator genético. Relativamente a este último, prevê-se que pode ter um peso de cerca de 85%. Uma farmacoterapia individualizada, através do conhecimento do genótipo do paciente vai levar quer a um aumento da sua eficácia quer a uma redução do aparecimento ou da intensidade de efeitos secundários desnecessários. Contudo a implementação dos testes farmacogenéticos na prática clínica tem sido lenta. Existem ainda muitas barreiras presentes que levam á sua subutilização. A utilidade clínica destes testes (alguns deles com um poder de associação baixo), a necessidade de educação profissional (de genética e das novas tecnologias associadas á farmacogenética) e questões regulamentares são algumas delas. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo mostrar algumas das oportunidades e desafios atuais com a implementação de testes farmacogenéticos.

Abstract

Humans may have very different therapeutic responses to the same drug. These variations may be due to differences in age, weight, gender, health status, diet and, last but not least, the genetic factor. Regarding the later, it is foreseen that it may account for about 85% of the variation. An individualized drug therapy based on the knowledge of the patient genotype will lead either to increased efficacy or at to reduced occurrence or intensity of unnecessary side effects. However the implementation of pharmacogenetic tests in clinical practice has been slow. There are still many barriers present that lead to its underutilization. The clinical utility of these tests (some of them with a low power of association), the need for professional education and training(on genetics and new technologies associated with pharmacogenetics) and regulatory issues are some of them. This literature review aims to show some of the current opportunities and challenges with the implementation of pharmacogenetic testing.

Agradecimentos

Queria agradecer ao Professor Doutor José Manuel Cabeda pela orientação, ajuda, dedicação, esclarecimento, simpatia e disponibilidade ao longo da execução deste trabalho. Todo o seu incentivo e conhecimento científico foram decisivos para a conclusão e qualidade do mesmo.

Agradeço por último à Universidade Fernando Pessoa e ao seu corpo docente pela qualidade de ensino prestado.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	VII
ABSTRACT	VIII
AGRADECIMENTOS	VIV
ÍNDICE GERAL	X
ÍNDICE DE FIGURAS	XIII
ÍNDICE DE TABELAS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS	XV
1. Introdução	1
1.1. Variabilidade Genética	2
1.2. Desenvolvimento de novas drogas: um objetivo de dificuldade crescente	7
1.2.1. As drogas úteis mas não universalmente eficazes ou seguras	7
1.2.2. Reações adversas a medicamentos aprovados	9
1.3. Mutações e moléculas causadoras de patologias: alvos moleculares	12
1.4. A resposta da farmacogenética e da farmacogenómica	13
1.4.1. Área de estudo com crescimento exponencial	15
2. Desafios e oportunidades criados pelos avanços na tecnologia da análise Genética	18
2.1. Origem da Farmacogenética e da Farmacogenómica	18
2.1.1. Eficácia: A genotipagem como forma de identificação da população alvo de drogas	19
2.1.2. Segurança: A genotipagem como forma de identificação da dose adequada das drogas	22
2.1.3. Alvos moleculares terapêuticos: o exemplo do imatinib na LMC	22
2.2. Bioética da farmacogenética/ Farmacogenómica	23
2.3. Grupos e convenções na recolha e armazenamento de informação em Farmacogenética e Farmacogenómica	25
3. Aplicações da Farmacogenética/Farmacogenómica	28
3.1. Farmacogenética/Farmacogenómica na medicina personalizada	29
3.2. Descoberta de novos fármacos	29
3.3. Varfarina	30
4. Discussão	31
4.1. Da promessa à desilusão	32
4.2. Relação custo benefício	35

5. Bibliografia	39
6. Webgrafia	41

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura do gene.....	3
Figura 2 - Esquema de possíveis alterações genéticas.....	4
Figura 3 - Atual método de desenvolvimento de fármacos.....	8
Figura 4 - Crescente interesse científico da farmacogenética.....	15
Figura 5 - Aviso do St. Jude Children's Research Hospital de acordo com a informação genética do paciente.....	25
Figura 6 - Potenciais efeitos da utilização da farmacogenética na co-produção de novos fármacos (Ponto de Vista Económico).....	37

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Fármacos causadores do aparecimento de efeitos secundários (estudo realizado com 18 820 pacientes com mais de 16 anos de idade, durante um período de 6 meses).....	11
Tabela 2 - Cronologia de polimorfismos genéticos de enzimas Humanas com interesse Farmacogenético.....	19
Tabela 3 - Bases de dados de Farmacogenética.....	28
Tabela 4 - Exemplos de Fármacos e dos seus Testes de farmacogenéticos.....	29
Tabela 5 - Testes de diagnóstico obrigatórios (FDA).....	33
Tabela 6 - Potenciais consequências económicas da utilização da farmacogenómica.....	38

Lista de Abreviaturas

ADR - Reação Adversa ao Fármaco

ATP - Adenosina-Tri-Fosfato

AUC - Área sob a curva

CLIA - Laboratórios Clínicos Certificados

CYP - Citocromo P450

CYP2C9 - Citocromo P450, Família 2, Subfamília C, Polipeptídeo 9

CYP2D6 - Citocromo P450, Família 2, Subfamília D, Polipeptídeo 6

CYP4F2 - Citocromo P450, Família 4, Subfamília F, Polipeptídeo 2

DNA - Ácido desoxirribonucleico

EGFR - Fator de crescimento epidérmico

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

FDA - Administração de comida e fármacos

FV - Fator de coagulação "Fator V Leiden"

GWAS - Estudos genômicos de determinada patologia

HLA-B*5701 - Mutação num gene da família Antígeno Leucocitário Humano

IWPC - Consórcio Internacional Farmacogenético da Varfarina

LMC - Leucemia Mieloide Crônica

NAT - Arilamina n-acetiltransferase

NCBI - Centro Nacional de Informação Biomédica

NHS - Sistema Nacional de Saúde (Reino Unido)

NICE - Instituto Nacional de Excelência Clínica

NIH - Instituto Nacional de Saúde (Reino Unido)

PD - Farmacodinâmica

PK - Farmacocinética

PM - Polimorfismo

PTC - Feniltiocarbamida

RNA - Ácido Ribonucleico

RNM - Ressonância magnética

SNP - Polimorfismo de um só nucleótido

T - Tratado

TAC - Tomografia Axial Computadorizada

TDM - Monitorização Sérica da Terapêutica

TPMT - Tiopurina Metiltransferase

UGT1A1 - UDP- Glucuronosiltransferases

USD - Dólares Americanos

VIP - Farmacogenes muito importantes

VKORC1 - Sub Unidade de Complexo de Redutase da Vitamina K

1. Introdução

Polimorfismo genético é um fenómeno frequente que ocorre ao longo de todo o genoma humano, estas alterações podem aparecer sob a forma de polimorfismos de apenas um nucleótido (SNP's), deleções, inserções e variações de cópias de genes. Este termo, polimorfismo, é diferenciado de mutação pela maior incidência que apresenta na população ou pela ausência de implicações patológicas para o portador (Deenen *et al.*, 2011).

A farmacogenética é uma área da ciência, criada nos anos 50, que tenta estabelecer uma relação entre a variabilidade genética e a sua importância na resposta á terapêutica. Uma das suas grandes prioridades passa pela obtenção da melhor terapêutica possível. Esta otimização é então conseguida através de princípios genéticos e genómicos, que promovem a descoberta e desenvolvimentos de novos fármacos, bem como á obtenção de subpopulações alvo (Gerretsen *et al.*, 2009).

Hoje em dia, com o enorme desenvolvimento das técnicas de sequenciação genética, os termos farmacogenética e farmacogenómica, embora com significados bastante distintos, estão cada vez mais próximos. Grande parte dos artigos mais recentes aglutina estes dois termos dando o nome de farmacogenómica a ambos (Gerretsen *et al.*, 2009).

Esta criação de subpopulações, é uma importante forma de ajustamento quer dos fármacos, havendo uma preocupação na descoberta do que apresenta melhores resultados terapêuticos (com base nas características genéticas do paciente), quer na dosagem dos fármacos, quer também através da prévia genotipagem do paciente se tenta diminuir ao máximo o aparecimento de efeitos secundários (Yan, 2005).

Os genes cujas diferenças genéticas podem apresentar maior importância numa melhor terapêutica podem ser divididos em quatro categorias: genes relevantes para a farmacocinética (PK) do fármaco (absorção, distribuição, metabolismo, incluindo a formação de metabolitos ativos, e a excreção); Genes que codificam os alvos dos fármacos, terapêuticos ou não (levando ao aparecimento de efeitos secundários) e outros percursos relacionados com os seus efeitos farmacológicos; Genes que não estando diretamente relacionados com a farmacologia podem conferir predisposição para que o

fármaco presente toxicidade (por exemplo, reações do sistema imunitário). Por último genes que podem ter um fator importante na suscetibilidade quer do aparecimento da doença quer da velocidade da sua progressão (webgrafia-doc1).

Polimorfismos que afetem a farmacocinética são mais facilmente reconhecidos uma vez que quando presentes provocam alterações que podem ser quantificadas. As variações quer nas enzimas metabolizadoras, quer nos transportadores proteicos são as que têm um papel mais preponderante na PK (webgrafia-doc1).

Por outro lado, polimorfismos genéticos que afetam a farmacodinâmica (PD) do fármaco (os efeitos fisiológicos dos fármacos nos organismos, relacionando a concentração do fármaco e o seu efeito) são mais difíceis de detetar. Estes fatores são mais complexos, têm uma variação muito maior entre indivíduos, podendo mesmo, com o passar do tempo ocorrer variações no mesmo indivíduo. Contudo, baseando-se nas diferenças dose-resposta, são um importante fator de informação na seleção da dose de fármaco ótima, obtendo a melhor eficácia e segurança (webgrafia-doc1).

1.1. Variabilidade Genética

O genoma humano é constituído por aproximadamente $3,2 \times 10^9$ pares de bases e contém cerca de 30,000 genes (Fig.1) em 22 pares de cromossomas. Consoante o sexo, masculino ou feminino, o indivíduo tem mais dois cromossomas: X Y ou X X respetivamente (Lesk, 2004).

A imensidão de possibilidades genómicas existente na espécie *Homo Sapiens Sapiens* é tão grande que, mesmo para gémeos idênticos, (que apresentam cerca de 99,9% do genoma igual entre si) ainda existe a possibilidade de haver milhões de diferenças ao longo das 3,2 biliões de pares de bases (Kruglyak e Nickerson, 2001). Em média a cada 1,000 pares de bases ocorre uma variação no DNA (Deenen *et al.*, 2011).

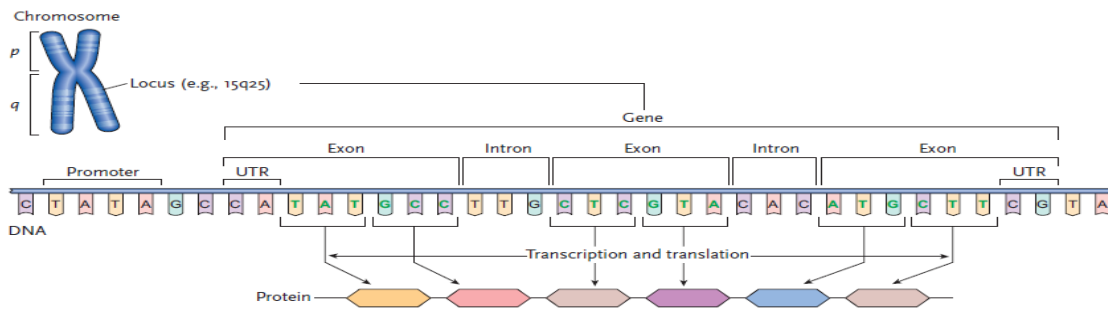


Figura 1-Uma sequência de nucleótidos (Adenina,Citosina, Timina e Guanina) forma um gene. Cada gene pode ser dividido em quatro partes: a região promotora, exões, intrões e UTRs(untranslated region). A região promotora, local necessário para que ocorra a transcrição do gene no seu RNA complementar. Exões, a porção do DNA que vai ser transcrito para RNAm e depois convertido na proteína. Intrões, sequencia de DNA, também transcrita em RNAs depois é eliminado, não fazendo parte da proteína. UTRs contribuem para a estabilidade do RNA e têm funções reguladoras(Mroziewicz e Tyndale, 2010).

A estas variações genéticas dá-se o nome de polimorfismo. Variações que sejam encontradas no mínimo em cerca de 1% da população, ou variações que não apresentem qualquer dano para o seu hospedeiro, são as definições possíveis para polimorfos (Mroziewicz e Tyndale, 2010; Deenen *et al.*, 2011).

Os polimorfismos mais comuns são os SNP (Figura-2). Este tipo de variação genética ocorre quando existe uma substituição de um nucleótido por outro. Numa percentagem menor de ocorrências também estão presentes variações como: pequenas inserções e deleções, bem como deleções completas de genes ou cópias de vários genes (Deenen *et al.*, 2011).

Em consequência destes polimorfismos, as proteínas vão sofrer alterações, que podem ir desde a redução da sua eficácia, até à sua ausência, ou por outro lado ao incremento da sua eficácia (Deenen *et al.*, 2011).

Alterações que aconteçam nos Exões podem levar a alterações de proteínas com menor ou maior grau de importância (Figura 2). No caso da substituição de um nucleótido podem ocorrer diferentes desfechos. Primeiro, o nucleótido substituído pode formar um codão diferente. Segundo, ser criado um codão stop e toda a cadeia proteica deixar de existir. Primeiro, a possibilidade do aparecimento de consequências de menor gravidade. O aminoácido que foi alterado pode não apresentar grande importância na proteína (não

fazer parte do seu centro ativo) ou, devido á redundância do código genético (diferentes codões, codificam o mesmo aminoácido). Por outro lado a segunda hipótese apresenta geralmente a ineficácia da proteína. No caso de ocorrer uma inserção ou uma deleção de um nucleótido na cadeia, todo o quadro de leitura vai ser alterado, resultando numa proteína totalmente diferente (perdendo por isso a sua atividade) (Deenen *et al.*, 2011).

Alterações que ocorram nos Intrões, que apesar de terem maior frequência, não costumam levar à produção de proteínas alteradas, podem levar ao “splicing alternativo” do gene e alterar a estrutura da proteína de uma forma drástica (Deenen *et al.*, 2011). Alterações que ocorram nos promotores podem levar a alterações importantes na quantidade de proteínas produzidas por esse gene (Deenen *et al.*, 2011).

Um polimorfismo que ocorre muito frequentemente, que não é mais do que repetições de pequenos pares de bases, também conhecidos como (VNTR) (Deenen *et al.*, 2011).

CNV's (copy number variants) foram recentemente classificados como potenciais influenciadores na resposta terapêutica. Eles são secções grandes de DNA (vão desde 1 kilobase até muitas megabases) que incluem duplicações de segmentos deleções ou inversões. Pensa-se que seja aproximadamente cerca de 15% do genoma humano (Kalow, 2006; Blakey & Hall, 2011).

A variabilidade genética é mais visível quando relacionada com pessoas da mesma etnia (10-40 vezes), mas a diferença entre raça não pode ser deixada ao acaso, uma vez que também apresenta variabilidade significativa (Scott, 2011).

Marshall e os seus ajudantes, iniciaram uma nova era da descoberta da variabilidade genética entre as raças humanas (Weber, 2001). Descobriram em 1918 que os brancos tinham mais propensão para a formação de bolhas na pele como consequência da exposição de gás mostarda do que os negros (Weber, 2001).

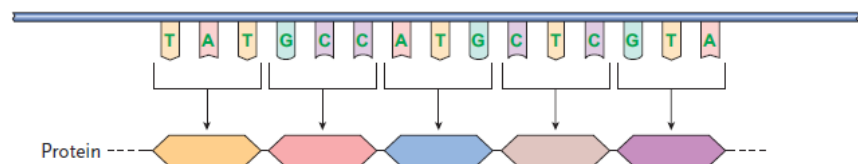
Dois dos tratados mais importantes que relacionam variabilidade genética entre as diferenças raças são: os genes produtores da Glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e a sensibilidade dos japoneses ao álcool (Weber, 2001). No caso do primeiro, a sua

ausência, afeta principalmente os homens africanos, mediterrâneos e asiáticos, tornando-os mais sensíveis a uma grande variedade de fármacos (Weber, 2001).

No caso do CYP2D6*, o fenótipo do metabolizador "lento" do gene do Citocromo P450, Família 2, Subfamília D, Polipeptídeo 6 (CYP2D6), tem uma taxa de incidência entre os 5-10% entre Europeus e Americanos brancos, passando para apenas 1% entre os japoneses e egípcios(Weber, 2001). Relativamente ao fenótipo do metabolizador "rápido" do gene CYP2D6, o CYP2D6L*, apresenta uma maior percentagem nos Etíopes e Árabes (entre 13%-20%) do que nos Europeus (entre 1%-2%; Weber, 2001)

"Wild Type" Allele

The most common variant; note that the sequence of each DNA triplet determines one amino acid of the protein product.



Single Nucleotide Polymorphism (SNP)

Substitution of one DNA unit (a nucleotide) for another at a particular site (here, a C replaces an A found in wild-type triplet 1); the changed sequence of the triplet results in an altered amino acid in the protein product.



Figura 2- Possíveis variações na sequência do DNA, podem levar a alterações na regulação, expressão e ou função da proteína final (Mroziewicz e Tyndale, 2010).

1.2.Desenvolvimento de novas drogas: um objetivo de dificuldade crescente

A indústria farmacêutica é caracterizada por ser muito cara e incerta. O monopólio temporário do fármaco descoberto, ou seja, a sua patente, é uma forma de incentivar esta indústria. Hoje em dia a indústria encontra dificuldades crescentes na introdução de um medicamento no mercado. O aumento da dificuldade em encontrar e desenvolver novos fármacos, bem como o aumento do rigor necessário nos estudos realizados, levam a uma diminuição considerável no número de novos fármacos que entram no mercado (Deverka et al., 2010).

Em 2003 eram precisos mais de \$800 milhões de dólares (587,12 milhões de euros) e demorava entre 10 a 15 anos para o desenvolvimento de um fármaco (Snedden, 1999; Tufts Center for the Study of Drug Development, 2003). Estes custos excessivos levam a uma desvalorização das chamadas doenças órfãs que em 1999 afetavam menos de 200,000 pessoas (Snedden, 1999).

1.2.1. As drogas úteis mas não universalmente eficazes ou seguras

Quando Shakespeare escreveu Romeu e Julieta, os "boticários" eram médicos com muita experiência, capazes de realizar e personalizar diversos medicamentos consoante os seus pacientes. Desde o final do século XIX até início do século XX, era comum os farmacêuticos produzirem fármacos consoante as características dos pacientes, levando desta forma a um tratamento mais diferenciado. Esta "otimização" foi diminuindo principalmente pelo facto da produção em massa se ter tornado mais comum e eficiente na indústria farmacêutica (Lesko e Schmidt, 2012).

O mesmo fármaco pode apresentar um efeito terapêutico diferente de ser humano para ser humano (Fig. 3). Estas variações podem ser devido a vários fatores, tais como: idade, género, estado de saúde, alimentação e a sua informação genética (Hoh e Boo, 2007). Em média pensa-se que a variabilidade genética tem um peso de cerca de 15-30% das diferenças interindividuais e seus efeitos secundários, embora, em alguns casos possa ser superior a 95% (Wang *et al.*, 2013).

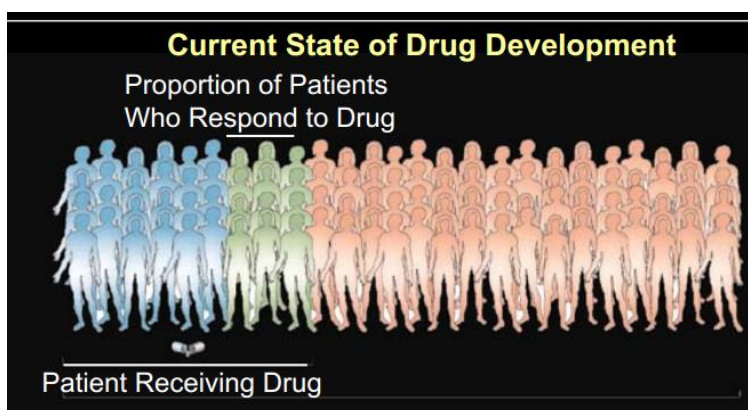


Figura 3- Atual desenvolvimento de Fármacos assenta numa base "one-size-fits-all". Uma medicação cuja dosagem foi estudada em um ou mais estudos randomizados. Embora esta prática seja comum, uma enorme quantidade de estudos mostra que uma grande percentagem de pacientes não recebe o tratamento com a eficácia desejada e pior, alguns sofrem efeitos secundários graves (Lesko e Schmidt, 2012).

Uma reação adversa aparece quando o paciente recebe uma dose normal do fármaco e apresenta uma resposta negativa e inesperada. Este tipo de reações pode ter uma grande variedade de efeitos, cada um com o seu grau de seriedade. Podem ir desde uma pequena dor de cabeça, náuseas até complicações severas, podendo mesmo levar à morte (Hoh e Boo, 2007).

Quando o fármaco é administrado, após ser absorvido, entra na corrente sanguínea. Através da circulação sanguínea o fármaco é distribuído por todo o organismo sendo metabolizado maioritariamente no fígado e depois excretado principalmente pelos rins.

A taxa a que o fármaco é metabolizado e/ou excretado, varia entre a população, originando efeitos diferentes: uma taxa de metabolismo mais baixa vai resultar num aumento da concentração do fármaco na corrente sanguínea. Um aumento da concentração do fármaco na corrente sanguínea vai levar ao aparecimento de efeitos secundários, ou torná-los mais graves. Por outro lado, uma maior taxa de metabolização vai levar a que o fármaco seja degradado de uma forma mais rápida, levando a uma diminuição da concentração deste na corrente sanguínea e tornando o fármaco menos eficaz. No caso dos pró-fármacos, que precisam de ser degradados pelo organismo para surtirem o efeito desejado, o processo é inverso (Mutsatsa e Currid, 2013).

Existem muitas diferenças entre populações já estudadas. Por exemplo, o metabolismo de barbitúricos foi estudado numa turma de alunos e foi descoberto que apenas aqueles que têm descendência do leste asiático apresentam uma enzima deficiente para o metabolismo dos barbitúricos (Kalow, 2006). Outro exemplo é o caso do metabolismo da debrisoquina que é em média mais baixa nos Africanos ou nos Chineses quando comparada com os Europeus. Contudo esta enzima estava em falta em cerca de 7% dos Europeus contra apenas 1% nas outras raças (Kalow, 2006).

Segundo a “guideline” (CPMP/EWP/QWP/1401/98Rev.1/corr), a bioequivalência dos medicamentos genéricos é conseguida caso o rácio entre a AUC (Area Under the Curve) do medicamento genérico e a AUC do medicamento de referência esteja entre os 80,00-125,00%, com um intervalo de confiança de 90%. Estes valores podem ser mais discrepantes, (entre os 69,84%-143,19%) para fármacos altamente variáveis (Wilffert *et al.*, 2013).

1.2.2. Reações adversas a medicamentos aprovados

Uma importante causa de internamentos hospitalares e questões clínicas é o aparecimento de reações adversas devido ao uso de medicamentos. Por outro lado, a falta de eficácia de alguns medicamentos leva a que a terapêutica demore mais tempo a atuar, ou que só passado algum tempo se utilize uma que realmente resulte no paciente, levando a um

maior tempo de utilização da cama do hospital (Limdi e Veenstra, 2010). Aproximadamente 7% das admissões nos hospitais são devidas a reações adversas (Pirmohamed *et al.*, 2004), acabando por ter um custo muito semelhante ao da terapêutica em si (Eichelbaum *et al.*, 2006). Apenas cerca de 30% a 60% dos pacientes tem uma resposta terapêutica nas doenças mais comuns (Spear *et al.*, 2001).

Segundo Lazarou *et al.* (1998) as reações adversas (ADRs) com base numa taxa de 0,32%, causaram morte a cerca de 100 000 pacientes. Destes 0,32%, a taxa de entrada no hospital por ADRs é de 0,13% enquanto que a taxa de pacientes que desenvolveram o ADR aquando da hospitalização é de 0,19% (Lazarou *et al.*, 1998). O estudo realizado por Pirmohamed *et al.* (2004) mostrou que mais de 70% dos ADRs em estudo eram passíveis de ser evitados, sendo estes resultados consistentes com informação obtida em França e no Reino Unido, que mostraram respetivamente 80% e 67% de ADRs que podiam ter sido prevenidas. Este estudo mostrou que os ADRs são uma despesa muito elevada para o sistema nacional de saúde inglês, uma vez que apresentam cerca de 1 em cada 16 entradas no hospital e uma ocupação de cerca de 4% das camas hospitalares. Desta forma os custos de admissão dos ADR tiveram um valor anual de £466 milhões ao Sistema Nacional de Saúde do Reino Unido (NHS). Cerca de 2% dos pacientes que deram entrada no hospital com ADR morreram, sugerindo uma taxa de morte de 0,15% de todos os pacientes que deram entrada nesse tempo, em que grande parte dos ADR

Tabela1- Fármacos que levam ao aparecimento de efeitos adversos (Adaptado de Pirmohamed *et al.*, 2004)

Grupo de fármaco/ fármaco	Nº (%) de casos	Fármacos individuais	Reações adversas
NSAIDs	363 (29,6)	Aspirina (218), Diclofenac (52), Ibuprofeno (34), Rofecoxib (33), Celecoxib (8), Cetoprofeno (6), Naproxeno (5)	Hemorragia GI, ulcera péptica, acidente vascular cerebral, insuficiência renal, rash cutâneo, pieira,
Diuréticos	334 (27,3)	Furosemida (128), Bendrofumetiazida (103), Bumetanida (43), Espironolactona (37), Amilorida (19), Metolazona (11), Indapamida (6),	Insuficiência renal, hipotensão, distúrbios eletrolíticos, gota
Varfarina	129 (10,5)	-	

			Hemorragia GI, hematúria, alto INR, hematoma
Inibidores ACE/ todos os receptores antagonistas	94 (7,7)	Ramipril (28), Enalapril (25), Captopril (12), Lisinopril (9), Irbesartan (6), Losartan (5), Perindopril (4)	Insuficiência renal, hipotensão, distúrbios eletrolíticos, angioedema
Antidepressivos	87 (7,1)	Fluoxetina (17), Paroxetina (14), Amitriptilina (13), Citalopram (9), Lítio (8), Venlafaxina (8), Dosulepina (7)	Confusão, hipotensão, constipação, hemorragia GI, hiponatremia
β -bloqueadores	83 (6,8)	Atenolol (69), Propanolol (6), Sotalol (3), Bisoprolol (2), Metoprolol (2), Carvedilol (1)	Bradycardia, bloqueio cardíaco, hipotensão, pieira
Opiáceos	73 (6,0)	Morfina (20), Diidrocodeína (20), Cocodamol (8), Tramadol (8), Co-dridamol (6), Fentanilo (5)	Constipação, vômitos, confusão, retenção urinária
Digoxina	36 (2,9)	-	Níveis de digoxina tóxicos (elevados)
Prednizolona	31 (2,5)	-	Gastrite, hemorragia GI, Hiperglicemia, fratura osteoporótica
Clopidogrel	29 (2,4)	-	Hemorragia GI

GI= gastrointestinal INR= Razão Normalizada Internacional eram previsíveis devido aos conhecimentos de farmacologia e das interações entre eles (Pirmohamed *et al.*, 2004).

Mais tarde Davies et al. (2009) demonstrou um aumento da duração da hospitalização de cerca de 25% em pacientes que apresentaram ADRs ao longo da terapêutica. Mostrou também que 16% das ADRs são de elevado grau de severidade (Davies *et al.*, 2009).

Em 2004, Pirmohamed e colaboradores publicaram um estudo realizado com 18 820 pacientes com mais de 16 anos de idade, durante um período de 6 meses (Tabela 1; Pirmohamed *et al.*, 2004). O estudo foi realizado desde novembro de 2001 até abril de 2002 em dois hospitais de Merseyside. Os resultados obtidos indicaram a aspirina como o fármaco com maior impacto nos ADRs. De todas as entradas causadas por este fármaco

(218), a toma diária de 75mg foi responsável por 162 ADR (74% das ADR associadas a aspirina). A hemorragia gastrointestinal foi a ADR mais comum nestes pacientes, com 157 casos (72%; Pirmohamed *et al.*, 2004).

1.3.Mutações e moléculas causadoras de patologias: alvos moleculares

A detecção de mutações não tem um efeito terapêutico, contudo fornece dados essenciais ao aconselhamento genético, pelo que pode ter um elevado poder preventivo. Numa primeira fase, pode evitar associações perigosas de genes parentais, que levem a doenças ou deficiências. Num segundo plano podem aconselhar pessoas com maior propensão para determinadas doenças a alterar quer o seu estilo de vida quer o seu plano de tratamento (Lesk, 2007).

Grande parte das doenças não infecciosas (cardiovasculares, renais, mentais, diabetes ou alguns casos de cancro) podem ser causadas por diferentes tipos de problemas genéticos. Como consequência, duas pessoas, podem apresentar um quadro clínico semelhante, embora possuam alterações em genes diferentes. Caso a terapêutica tenha como objetivo controlar o problema genético, seriam precisos 2 fármacos diferentes para que os tratamentos fossem eficazes (Kalow, 2006).

Um teste clínico realizado em prática laboratorial é a procura de um SNP no gene do Fator V da coagulação (FV) conhecido como o “Fator V Leiden”, o rs6025. Ocorrendo em cerca de 5% da população em geral, este gene foi associado à resistência à proteína C ativada em 1994 (Blakey e Hall, 2011). Pessoas Homozigóticas para este polimorfismo apresentam uma probabilidade 50 vezes superior ao aparecimento de trombozes venosas relativamente à população em geral (Blakey e Hall, 2011).

Um exemplo muitíssimo clarificador da importância da identificação do erro genético é o caso da mutação do gene KCNJ11 nos pacientes que apresentam diabetes neonatal. Este gene codifica um canal de potássio (K⁺) sensível à Adenosina-Tri-Fosfato(ATP). Pacientes que apresentem esta alteração genética, não fecham os canais responsáveis pela

libertação de insulina. Apesar do aumento da concentração de ATP no interior das células responsáveis pela sua secreção. Antigamente, todos os pacientes que sofriam de diabetes neonatal tinham o mesmo tratamento, a insulina. No entanto, com a identificação da mutação no gene KCNJ11 e com a descoberta do mecanismo de ação das sulfonilureias, como por exemplo a glibenclamida, foi possível diferenciar as terapêuticas destes dois subgrupos de pacientes. As sulfonilureias conseguem fechar os canais secretores de insulina por mecanismos independentes dos da concentração de ATP. Esta terapêutica melhorou o controlo glicémico quando comparado com o conseguido com a insulina neste tipo de pacientes (Blakey e Hall, 2011).

Mas talvez o melhor exemplo da aplicação deste conceito ocorre no gene do citocromo P450 oxidase que controla o metabolismo da debrisoquina e da esparteína. A enzima responsável, CYP2D6, foi sequenciada e pensa-se que esteja envolvida no metabolismo de cerca de 25% dos fármacos presentes no mercado (Scott, 2011). No caso do anti-hipertensor, debrisoquina, estudos revelam que cerca de 10% da população apresenta uma enzima inativada (Blakey e Hall, 2011). Os genótipos do CYP2D6, foram catalogados, desde início, em 4 tipos de fenótipos metabólicos: ultrarrápido, extensivo, intermédio e fraco. Esta divisão em apenas 4 fenótipos tem sido posta em causa após a descoberta de que este gene é propenso à variação do número de cópias (duplicações ou deleções parciais de genes, podendo mesmo ser de genes completos) o que levou a uma crescente dificuldade de sequenciação, interpretação e posterior previsão do seu fenótipo. Pelo mundo inteiro já foram catalogadas mais de 80 variantes alélicas do CYP2D6 (Scott, 2011).

1.4.A resposta da farmacogenética e da farmacogenómica

Embora estes dois conceitos sejam muitas vezes usados indistintamente, existem diferenças entre a farmacogenética e a farmacogenómica (Scott, 2011). A primeira está relacionada com a variabilidade de sequências de DNA relacionadas com a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos (Lesko e Schmidt, 2012). Por outro

lado o segundo conceito pode ter duas definições. Pode ser definido como o estudo de todos os genes presentes no genoma humano que apresentem relação com a resposta de um determinado fármaco. Por outro lado pode ser definido como o efeito provocado pela utilização do fármaco na expressão dos genes (Blakey e Hall, 2011).

O principal objetivo da farmacogenética é descobrir e relacionar os efeitos da variabilidade genética do ser humano com as suas diferentes respostas aos fármacos (Weber, 2001). Esta associação de conhecimentos, o da farmacocinética e da farmacodinâmica, com os mais recentes desenvolvimentos no mundo dos testes genéticos que pode levar a uma diminuição das falhas terapêuticas ou o aparecimento de respostas adversas a fármacos (ADRs; Weber, 2001; Crews *et al.*, 2011). A junção de conhecimentos provenientes da genética e da terapêutica com fármacos teve como objetivo a criação da chamada "medicina personalizada" (Kalow, 2006).

1.4.1. Área de estudo com crescimento exponencial

A farmacogenética e a farmacogenómica tornaram-se duas das mais importantes áreas do paradigma que é a medicina personalizada. O interesse em colocar na prática clínica as descobertas feitas através da farmacogenética e farmacogenómica levaram a que estas tivessem um grande crescimento nas últimas décadas (Scott, 2011).

Uma forte evidência é o crescente interesse por parte dos Laboratórios Clínicos Certificados (CLIA) nos testes farmacogenéticos. Contudo os testes relacionados com doenças complexas não têm sido muito avaliados. Uma enorme melhoria quer a nível de quantidade quer a nível de qualidade de artigos científicos sobre a farmacogenética e o seu papel na medicina personalizada tem vindo a ser observada (Figura4;Scott, 2011).

Na última década, a farmacogenética teve um grande crescimento (Crews *et al.*, 2011). Em 2001, Phillips KA et al. tornou clara a influência de fatores genéticos em grande parte dos 27 fármacos mais associados a ADRs, sugerindo que estas reações podem ser prevenidas com a individualização da terapia baseada em perfis genéticos dos pacientes (Phillips *et al.*, 2001).

Um outro fator muito importante de que não nos podemos esquecer, é o fato da descida dos preços quer dos testes genéticos quer da sequenciação de todo o genoma. Estes preços começam a ser mais baixos do que testes de imagiologia, como por exemplo a Tomografia Axial Computorizada (TAC) ou a Ressonância Magnética (RMN), criando um maior interesse por parte dos pacientes, levando desta forma a uma necessidade de maior informação e conhecimento nesta área por parte dos profissionais de saúde (Blakey e Hall, 2011).

Uma enorme quantidade de informação sobre a suscetibilidade de doenças e a sua fisiopatologia, foi conseguida através da junção da farmacogenómica com uma nova geração de tecnologia (Schwab e Schaeffeler, 2012).

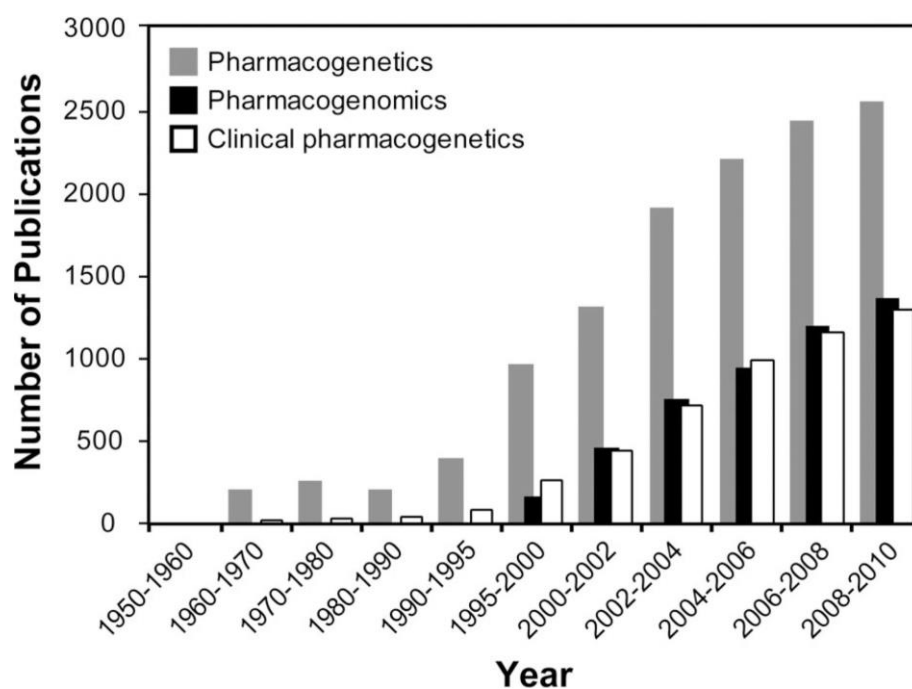


Figura 4- Crescimento exponencial do número de artigos sobre farmacogenética e farmacogenómica, principalmente nos últimos 10 anos. Este enorme crescimento levou a que a entidade reguladora dos Estados Unidos, Administração de comida e medicamentos (FDA), reconhecesse o seu valor. Por conseguinte, esta entidade está a rever bulas de vários fármacos com o intuito de incluir informação farmacogenética e está a adicionar comentários já publicados sobre esta área na implementação clínica e na desenvolvimento de novos fármacos (Scott, 2011).

Um estudo realizado no hospital de St. Jude Children's Research Hospital teve início em 2005. Apesar de no início apenas ser estudada a variação da Tiopurina Metiltransferase (TPMT), em 2009 (final do estudo) tinham sido realizados 136 exames de farmacogenética, 66 TPMT, 65 para o CYP2D6 e 5 para a variação da UDP-glucosiltransferases (UGT1A1). Consoante a complexidade do tratado farmacogenético, os resultados podiam demorar entre 4 e 25 dias, tendo sido feita uma média de 11 dias neste estudo. O tempo de interpretação do resultado obtido também, consoante o seu grau de complexidade, podia demorar entre 20 minutos a 2 horas (Crews *et al.*, 2011).

Um importante aspeto neste estudo foi o facto de ter havido uma certa preocupação relativamente ao elevado tempo de espera, não sendo possível tirar proveito destes testes. Isto levou aos testes preventivos. Desta forma, é logo recolhida uma amostra de sangue do paciente numa primeira consulta (caso seja provável que este venha a necessitar de medicação). Isto leva a que, caso o paciente venha a precisar de fármacos com

monitorização farmacogenética já todos os genes associados a essa terapêutica estejam sequenciados (Crews *et al.*, 2011).

Relativamente aos resultados deste estudo, começando pelos pacientes que foram sequenciados para o TPMT (66). Apenas 5 (8% dos casos) apresentaram uma atividade enzimática baixa a intermédia, apresentando um risco acrescido relativamente à toxicidade produzida pelas Tiopurinas. Para estes pacientes, que apresentavam um variante alélico, os farmacêuticos recomendavam que não fosse administrada uma dose superior a 80% da dose diária normal recomendada em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (uma dose máxima de 60 mg/m²/dia para heterozigóticos, em vez dos 75 mg/m²/dia; Crews *et al.*, 2011).

No que respeita ao caso de estudo do CYP2D6, dos 65 pacientes estudados, 49 (75%) foram determinados como metabolizadores extensivos (podendo apresentar um ou os dois alelos "normais", funcionais). Por outro lado, 9 dos pacientes, (15%), apresentaram metabolizadores intermédios que podem ter 2 alelos com atividade reduzida ou 1 inativo e outro ativo. Foram ainda relatados casos de metabolizadores fracos, em 4 pacientes, que apresentam os dois alelos não funcionais e também metabolizadores ultrarrápidos, tendo 3 ou mais alelos funcionais (Crews *et al.*, 2011).

No caso da codeína, que precisa de ser transformada em metabolitos ativos para exercer os seu efeito terapêutico, pacientes que sejam caracterizados como metabolizadores fracos têm um elevado risco de falhar esta terapêutica. Pelo contrário, para pacientes que sejam caracterizados como "metabolizadores ultrarrápidos", um elevado risco de toxicidade é associado para doses normais. Sendo por isso recomendado um outro analgésico nestes pacientes (Crews *et al.*, 2011).

2. Desafios e oportunidades criados pelos avanços na tecnologia da análise Genética

2.1. Origem da Farmacogenética e da Farmacogenómica

Podemos considerar que a história da farmacogenética começa muito antes desta expressão ser utilizada pela primeira vez em 1959 pelo médico alemão Friedrich Vogel (Kalow, 2006).

Durante um período compreendido entre 1850 e 1910, muitos químicos descobriram que parte dos fármacos, quando ingeridos, sofriam alterações bioquímicas antes de serem excretados. A descoberta em 1965 por Gregor Mendel das "Leis da Hereditariedade" (embora esquecidas durante aproximadamente 35 anos) e a descoberta em 1875 de recetores de fármacos, para explicar os locais "precisos" onde certos fármacos atuavam, por parte de Ehrlich (na Alemanha) e de Langley (em Inglaterra) foram alguns dos pontos altos (Weber, 2001).

No entrar do século XX, com a redescoberta das Leis de Mendel, houve um intenso interesse na farmacogenética por parte da comunidade científica. Em 1931, Sir Archibald Garrod, médico Britânico, escreveu o seu livro "Inborn factor Disease", para se referir ao que hoje chamamos de doenças monogénicas. Este conceito relaciona o fator da componente familiar com as diferentes respostas à terapêutica (Kalow, 2006). Foi o primeiro a aperceber-se que alguns efeitos nocivos produzidos por certos fármacos em alguns pacientes, podiam ser explicados pela falta de capacidade de algumas enzimas destoxicarem o fármaco. Juntamente com JBS Haldane, que em 1949 previu a relação entre a individualização bioquímica e a ocorrência de reações pouco usuais por parte dos fármacos, mostrou-se que o campo da farmacogenética teve início muito antes da descoberta do DNA (Roden e George, 2002).

Ainda antes da descoberta da cadeia de DNA, que apenas aconteceu na década de 50, muitas outras observações foram feitas. Em 1932, foi descoberta a variação na "tasting capacity" para o feniltiocarbamida (PTC), e em 1937, a associação de casos de porfiria (distúrbios herdados ou adquiridos que envolvem certas enzimas participantes do

processo de síntese do heme) com a ingestão de fármacos hipnóticos. Durante a II Grande Guerra Mundial (1939-1945), foi descoberto que o fármaco, primaquina com propriedade antimalárica, levava ao aparecimento de uma doença hemolítica apenas nos soldados americanos com descendência africana, sendo a deficiência de G6P-desidrogenase a responsável (Scott, 2011).

Quando chegamos então à década de 50 dá-se um importante acontecimento, a descoberta da dupla hélice do DNA. A sua interpretação como sendo a molécula responsável pela hereditariedade, a capacidade de visualização e de numeração dos cromossomas humanos e o reconhecimento das proteínas polimórficas como um importante fenómeno biológico torna possível a entrada da farmacogenética no campo experimental (Weber, 2001).

Em 1956, descobre-se que a falta de butirilcolinesterase (pseudocolinesterase) leva à morte de pacientes que foram sujeitos a uma injeção de succinilcolina durante a sua anestesia (Kalow, 2006). Em 1957, foi descoberta a deficiência da N-acetiltransferase, uma enzima que consegue destruir a isoniazida, um fármaco tuberculostático. Também em 1957 foi o ano em que o "Council on Drugs of American Medical Association" pediu ao medico Dr. Motulsky para fazer uma compilação de toda a informação disponível relativa a estas variações (Kalow, 2006).

Em meados de 1985, com a crescente utilização da tecnologia genética nos laboratórios, já se contavam com cerca de 100 variações polimórficas responsáveis pela variação da resposta humana a determinado fármaco (Tabela 2; Weber, 2001).

2.1.1. Eficácia: A genotipagem como forma de identificação da população alvo de drogas

Principalmente em quimioterapia (tratamentos muito caros), por exemplo, certos fármacos, anticorpos monoclonais, com uma prévia seleção dos pacientes através da sua

Tabela 2- Cronologia de polimorfismos genéticos de enzimas Humanas com interesse Farmacogenético (Adaptado de Weber, 2001)

Tratado (T) ou Polimorfismo (PM)	Ano da descoberta	
	Gene polimórfico	Relação de Herança
Deficiência da G6PD (T)	1988	1958
Aldeido desidrogenase (PM)	1988	1972, 1985-1989
CYP2D6 (PM referente á debrisoquina)	1988-1993	1977
Sensibilidade á Succinilcolina (T)	1990-1992	1957-1960
Glutationa Transferase (PM)	1990	1986
Acetilação (PM)	1991-1997	1959-1960
Glucuronosil Transferase (PM)	1992	1966-1969
CYP2C19 (mefenitoina PM)	1993-1994	1984
Paraoxonase	1993	1976
Deficiência da Tiopurina metiltransferase (T)	1995	1980
Síndrome do odor de peixe (T)	1997	1990

genotipagem, observa-se uma diminuição de custos e de efeitos secundários muito severos desnecessários (Deenen *et al.*, 2011).

Certos teste genéticos (Co-developed e Companion diagnostics), uma vez que conseguem identificar a presença ou ausência de certos alvos moleculares de fármacos, bem como a sua expressão, tornaram possível a capacidade de previsão. Desta forma consegue-se saber, dentro do mesmo grupo terapêutico, quais os fármacos que vão ter um efeito benéfico e quais o fármacos que não vão atuar ou levar a certos efeitos secundários tóxicos (Lesko e Schmidt, 2012).

Assim o conceito de “Diagnóstico companhia” pode ser definido como "testes usados para determinar se o paciente com determinada patologia deve receber um determinado fármaco e a sua quantidade"(Connolly *et al.*, 2009). Este conceito apenas difere do codesenvolvimento pelo facto deste último ser desenvolvido juntamente com o fármaco em causa enquanto no primeiro caso o teste é desenvolvido para fármacos previamente aceites no mercado (Lesko e Schmidt, 2012).

Na área da oncologia, avanços impressionantes, principalmente em terapêuticas direcionadas para o tratamento da mama, pulmão, e cólon, levaram a que muitos fármacos fossem aceites pela FDA (Lesko e Schmidt, 2012).

O fármaco trastuzumab (Herceptin), um anticorpo monoclonal, aprovado pela FDA em 1998 para o tratamento do cancro da mama foi o primeiro a ser desenvolvido e aprovado em simultâneo com um teste de diagnóstico. O HER2 foi co-desenvolvido com um teste genético, sendo desenhado para atuar apenas em tumores cuja expressão do gene HER2 se encontra muito acentuada (cerca de 25% de todos os cancros da mama; Fleck, 2012).

Um outro caso é o do fármaco antiviral abacavir e a prévia sequenciação do genótipo de um gene da família Antígeno Leucocitário Humano (HLA-B*5701; Blakey e Hall, 2011). Um estudo randomizado, “double-blind, prospective” envolvendo cerca de 2000 pessoas, provou que é possível uma eliminação completa das reações de hipersensibilidade imunológica e uma grande redução de episódios clínicos sugestivos (Blakey e Hall, 2011).

No caso do tratamento da doença de Crohn é utilizado o fármaco azatioprina (Kalow, 2006). Caso o paciente não consiga produzir uma enzima, que mais tarde vai metabolizar o fármaco, a tiopurina metil-transferase (TPMT), ocorre uma acumulação intracelular excessiva de metabolitos do nucleótido (tioguanina) que são muito tóxicos (Kalow, 2006; Crews *et al.*, 2011). Outros exemplos são o caso do metropolol, que tende a provocar bradicardia, quando falta o gene CYP2D6 (Schwartz e Turner, 2004), ou o caso do aparecimento de efeitos desagradáveis quando o paciente toma isoniazida e a atividade enzimática da N-acetiltransferase é fraca (Kalow, 2006).

2.1.2. Segurança: A genotipagem como forma de identificação da dose adequada das drogas

Entrando no campo da medicina cardiovascular, observamos que a genotipagem como forma de identificação adequada dos fármacos tem um papel muito importante. Exemplos como: a dose correta e o risco de hemorragia como efeito secundário da Varfarina, a probabilidade de ocorrência de miopatias e miosites em pacientes que tomam sinvastatina e o risco de ocorrerem trombozes com relativa frequência em pacientes que tomam clopidogrel, são alguns exemplos (Gladding, 2013; Collet *et al.*, 2009).

Contudo a farmacogenética não só entra nos casos anteriormente referidos mas também tem uma crescente importância na farmácia hospitalar. A Monitorização Sérica da Terapêutica (TDM) consegue uma terapia individualizada, uma vez que, aplicando os princípios da farmacocinética e da farmacodinâmica, consegue uma previsão da concentração do fármaco nos fluídos biológicos (Crews *et al.*, 2011). Os benefícios desta técnica são evidentes e estão bem documentados. Entre eles, a diminuição de efeitos adversos, a diminuição do tempo de tratamento e internamento com consequente redução de custo, assim como a diminuição do período "trial-and-error", ou a eliminação prévia de certos fármacos antes da TDM (Crews *et al.*, 2011; Schumok *et al.*, 2003).

A amostra necessária para que, através de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), seja feita a sequenciação do DNA do paciente é de apenas 2 a 5 mL de sangue (Crews *et al.*, 2011).

2.1.3. Alvos moleculares terapêuticos: o exemplo do imatinib na LMC

O fármaco imatinib foi saudado pela revista TIMES (tendo sido capa da revista em maio de 2001) como sendo a bala de prata que iria acabar com o cancro (Fleck, 2012). Este sucesso foi conseguido, durante anos, através da sua capacidade de suprimir os efeitos cancerígenos (proteínas anormais; Fleck, 2012). Contudo, por apenas ter uma frente de

ataque, depois de alguns anos de toma, os alvos moleculares deste fármaco sofrem mutações, tornando-os resistentes. Ainda assim, cerca de 65% dos pacientes em 12 meses, apresentam uma resposta citogénica completa, aumentando a sua esperança de vida em média 5 anos, antes de atingir a fase acelerada de Leucemia mieloide crônica (LMC) (Fleck, 2012).

Para além do imatinib, outros inibidores da quinase BCR-ABL foram recentemente desenvolvidos, o dasatinib e o nilotinib, que conseguem ultrapassar as mutações que criam a resistência ao imatinib. Contudo, provavelmente estas terapêuticas irão falhar devido a uma outra mutação, a T3151. Mutações estas que poderão ser ultrapassadas por um fármaco de terceira-geração (Fleck, 2012).

2.2. Bioética da farmacogenética/ Farmacogenómica

O que estamos a descobrir com a farmacogenética e a farmacogenómica é que dependendo do nosso genótipo podemos responder de uma forma melhor ou pior aos fármacos que temos à nossa disposição. No caso de fármacos cuja variação de benefícios pode ir desde o ganho de alguns anos até ao ganho de apenas algumas semanas ou alguns meses, algumas questões éticas são postas. Sendo este caso referente a fármacos oncológicos, fármacos com despesas vultosas, será que apenas os que teriam uma melhor resposta seriam merecedores destas terapêuticas? (Fleck, 2012).

Para uma melhor compreensão sobre esta questão, vou referir o caso do Trastuzumab. Este fármaco, custa cerca de 51,870€ (\$70,000 Dólares) por tratamento, sendo utilizado para o tratamento do cancro da mama em mulheres cujo teste farmacogenético tenha dado positivo para o HER2 (apenas em cerca de 25-30%). Isto representa custos de cerca de 4 mil milhões de dólares nos Estados Unidos (cerca de 60,000 candidatas a este fármaco). Se este caso fosse único não haveria grandes problemas éticos, contudo existem mais de 30 fármacos que já receberam a aprovação por parte da FDA e dos seus análogos na Europa. Estando muitos outros em fase de desenvolvimento (Fleck, 2012).

Com a identificação dos biomarcadores responsáveis por estas variações de resposta aos tratamentos poderíamos identificar os indivíduos que teriam uma maior reivindicação a estes tratamentos. Principalmente se estes dessem anos extra de vida em vez de algumas semanas ou meses. Contudo, isso levanta outros problemas. Criar uma linha que distinga os pacientes com respostas fortes à terapêutica dos que não conseguem é praticamente impossível. Mesmo com maior poder estatístico apenas será criado um contínuo entre estes dois pontos. Mas mesmo que se conseguisse criar esta distinção, outras perguntas seriam colocadas: Quem seriam os pacientes que responderiam melhor?, Quem teria o direito de receber este fármaco tão caro como sendo uma despesa social? para os pacientes que não teriam uma resposta tão favorável, Quem lhes iria negar o fármaco com uma despesa social? (Fleck, 2012).

O caso do Reino Unido (mais próximo do nosso), em que existe um Sistema Nacional de Saúde (NHS) que cobre todos os cidadãos, existe um teto de despesas que não pode ser ultrapassado. Em 2006, quando confrontado com a introdução do trastuzumab (Herceptin) o National Institute of Clinical Excellence (NICE) negou a sua entrada, uma vez que a sua utilização apenas aumentava em média cerca de 5,5 meses a esperança de vida do paciente. Apesar de não aceite no início pelo NICE, este fármaco conseguiu obter a sua recomendação. Este fármaco entrou nos protocolos do Sistema Nacional Britânico, contudo, não foi adicionado nenhum aumento de financiamento que acompanhasse esta entrada (Fleck, 2012).

Num tempo relativamente próximo, vai ser possível, sequenciar genomas inteiros de indivíduos a preços muito baixos. O armazenamento de toda esta informação e o seu relacionamento com os seus registos clínicos é aceite de uma forma geral pela população como sendo importante para o desenvolvimento da Saúde. No entanto, quando esta informação é colocada em bancos de informação acessíveis ao público em geral, algumas questões têm de ser colocadas (Lesk, 2007):

Deve haver consentimento por parte do indivíduo para que a sua informação genómica esteja disponível nas bases de dados? Que tipo de informação deve ser incluída? Deve ter a informação mínima para a identificação do indivíduo ou ser mais precisa (condição

física, características étnicas)? Quem deveria ter acesso a este tipo de informação? (Lesk, 2007).

2.3. Grupos e convenções na recolha e armazenamento de informação em Farmacogenética e Farmacogenómica

No caso do estudo do CYP2D6 realizado no St. Jude Children's Research Hospital, a caracterização dos pacientes, de acordo com o seu grau de expressão deste gene, foi informatizada no hospital (Figura 5; Crews *et al.*, 2011).

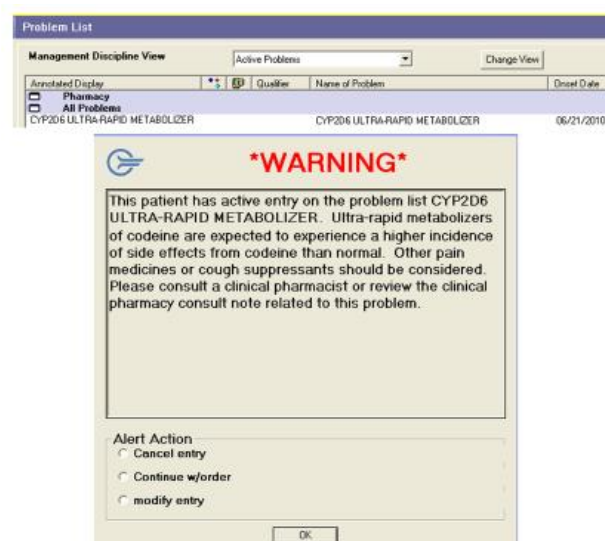


Figure 1.

Figura 5- Desta forma quando no hospital é prescrito algum medicamento que contenha codeína, informação adicional é fornecida ao médico. No caso do paciente ser ultrarrápido, o caso mais importante, aparece um aviso sobre esse fato e a recomendação da utilização de um outro fármaco (Crews *et al.*, 2011).

A "Pharmacogenomics Knowledge base" (PharmaGKB, <http://www.pharmkgb.org/>) é uma organização subsidiada pelo estado norte americano. Foi criada em 2000, e este

grupo de trabalho pode diferenciar-se de todos os outros, uma vez que é o único que tem quatro objetivos distintos (Tabela 3). Primeiro objetivo é o tratamento (uniformização) de literatura publicada relativamente à variação dos genes e os fenótipos da resposta aos fármacos. O segundo objetivo, passa pela criação de um subgrupo de genes que apresentam especial interesse para a resposta dos fármacos, o "Very Important Pharmacogene"(VIP genes). A criação de diagramas sobre a resposta aos fármacos (farmacodinâmica) e sobre o metabolismo dos fármacos (farmacocinética) é o terceiro objetivo. Por último, dá assistência na organização de grandes consórcios para a partilha de informações obtidas em vários centros. Estas partilhas de informação são de especial importância, uma vez que dão muito poder estatístico aos estudos realizados. Testes realizados em apenas um centro não têm o poder estatístico necessário para responder a estas questões (Sim *et al.*, 2011).

Esta organização já possui na sua base de dados cerca de 2,500 apontamentos que associam certas variações humanas, principalmente SNPs, mas também inserções ou deleções, "copy number variations", diferenças estruturais e "haplotypes" com fenótipos relacionados com a variação da resposta ao fármaco. Todos estes registos juntos criaram uma "Anotação farmacogenética" de um genoma humano completo, onde foi possível prever os riscos e os benefícios de cerca de 100 fármacos. Embora alguns tivessem baixo poder de confiança (Sim *et al.*, 2011).

Os genes estudados pelo PharmaGKB são depois diferenciados em dois grandes grupos: os que estão presentes nos caminhos gerais da farmacocinética, tendo importância em vários fármacos (por exemplo: citocromo P450s, transportadores); ou os que têm um papel muito importante na variação da resposta de apenas um fármaco, ou de fármacos do mesmo grupo (alvos terapêuticos, farmacodinâmica; Sim *et al.*, 2011).

Quando os cientistas acham que a informação disponível de um determinado gene já é suficientemente grande, conotam-nos de VIP gene. Estes genes são publicados no jornal *Pharmacogenetics & Genomics* para serem mais facilmente conhecidos. Existem neste momento cerca de 43 VIP genes no site do PHarmaGKB. Os templates em que estes genes estão escritos têm o seu nome, o seu nome alternativo, informação introdutória, publicações chave, "key pathways", fármacos associados, fenótipos relacionados com as

doenças e um sumário das variações alélicas chave e dos seus efeitos associados (Eichelbaum *et al.*, 2009).

O PharmaGKB permite a cada centro de investigação que, depois de aceitar os termos e condições de um memorando, que sublinha as responsabilidades e privilégios de fazer parte deste grupo (que protege os direitos de publicação dos criadores da informação bem como os direitos dos membros do conselho verem a informação e participarem na sua análise), o PharmaGKB aceita a informação, faz o "tratamento dos dados", colocando-os num formato standard e depois participa na análise estatística para responder a questões científicas propostas pelos diversos centros (Sim *et al.*, 2011).

O primeiro exemplo destes consórcios foi o International Warfarin Pharmacogenetics Consortium (IWPC), que teve como objetivo a criação de um algoritmo capaz de dosear a varfarina, bem como a análise do impacto das diferenças étnicas no doseamento da varfarina. Este IWPC teve uma escala internacional, estando presentes cerca de 21 grupos. A lista destes consórcios, bem como os seus membros podem ser vistos no separador "Contributors" do PharmGKB (Nunnelee, 2009).

Existem muitos outros bancos de dados financiados pelo governo americano. Podendo ser divididos em dois grupos, os de arquivo de informação, estando entre eles o GenBank, Gene expression Omnibus e o dbGAP do Centro Nacional de Informação Biomédica Americano (NCBI) no Instituto Nacional de Saúde (NIH). Por outro lado existem bancos de dados que são mais procurados pela sua capacidade de "tratamento da informação" onde a relação entre os genes ou grupos de genes relacionados (homologous genes) e as suas variações são mais perceptíveis. Deste grupo fazem parte organizações como por exemplo the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Website, o NAT-alleledatabase, entre outros (Sim *et al.*, 2011).

Tabela 3- Bases de dados de Farmacogenética (Adaptado de Sim *et al.*, 2011)

Bases de dados	Organização	Atividades	Endereço Online	Conteúdo
----------------	-------------	------------	-----------------	----------

PharmGKB	The Pharmacogenomics Knowledgebase	Criação de sumários referentes a genes e fármacos; Consórcios de partilha de informação; Tratamento de dados sobre os efeitos farmacogenéticos	http://www.pharmagkb.org/	Genótipo e fenótipo de genes do ADME e genes de alvos de fármacos
CYP-allele databases	The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Website	Revisão e designação de alelos do Citocromo P450	http://www.cypalleles.ki.se/	Nomenclatura e características de alelos do Citocromo P450
NAT-allele database	The Human Arylamine N-Acetyltransferase (NAT) Gene Nomenclature Committee	Revisão e designação de alelos NAT	http://n-acetyltransferasenomenclature.louisville.edu/	Nomenclatura NAT e características dos alelos NAT
PMT database	The Pharmacogenetics of Membrane Transporters (PMT) database (part of PharmGKB)	Compilação de variações nas sequências dos genes de transporte	http://pharmacogenetics.ucsf.edu/	Variação genética de SLC e transportadores ABCC
TP-search database	The Transporter database	Sumários de transportadores e das suas variações genéticas	http://www.tp-search.jp/	Genótipo e fenótipo dos transportadores SLC e ABCC
UGT-allele database	The UDP-glucuronosyltransferase (UGT) Allele Nomenclature Page	Revisão e designação dos alelos UGT	http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles	Nomenclatura UGT e características do alelo UGT
PharmaADME	Pharmacogenetics of Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion genes	Compilação de listas de genes ADME	http://www.pharmaadme.org/	Genes ADME polimórficos classificados em ordem de importância para causar variabilidade na resposta à droga

3. Aplicações da Farmacogenética/Farmacogenómica

3.1. Farmacogenética/Farmacogenómica na medicina personalizada

Muitos estudos tornaram claro que, grande parte dos medicamentos administrados em pacientes não surtiam o efeito terapêutico desejado e que por vezes não só não tinham a eficácia desejada como levavam ao aparecimento de reações adversas. Estas descobertas levaram a que várias agências governamentais e profissionais se questionassem sobre estes factos e a importância da medicina personalizada (Lesko e Schmidt, 2012).

A medicina personalizada, com base na informação genética dos pacientes, na sua informação clínica e fatores ambientais, ou seja, utilizando tecnologias de diagnóstico, permite intervenções específicas para cada paciente (Tabela 4; Lesko e Schmidt, 2012).

Tabela4- Exemplos de Fármacos e dos seus Testes de farmacogenéticos (Adaptado de Cohen, 2012)

Biomarcador	HER2	CYP2C9/VKORC1	BCR-ABL
Doença	Cancro da Mama	Alguns pacientes que tomam Varfarina estão sujeitos a episódios Hemorrágicos	Imatinib é apenas indicado para certos pacientes de LMC
Custo do Teste	32€-105€ (\$45-\$145)	145€-363€ (\$200-\$500)	109€-181€ \$150-\$250
Benefícios do Teste	Prescreve trastuzumab para os pacientes que obtêm melhores resultados (Pacientes que tenham uma super-produção de HER2)	Ajusta a dose da terapêutica (Varfarina) para minimizar o aparecimento de efeitos adversos (Episódios Hemorrágicos)	Prescreve imatinib para pacientes que tenham melhor resposta á terapêutica (Pacientes positivos para BCR-ABL)

3.2. Descoberta de novos fármacos

O desenvolvimento de testes de diagnóstico pode ser dividido em 3 grandes grupos: o "post hoc development" em que o desenvolvimento do testes de diagnóstico é feito depois do fármaco já ter sido aprovado; a utilização de testes de diagnóstico de um fármaco para outros; o desenvolvimento em conjunto do fármaco e do seu teste de diagnóstico (Cohen, 2012).

O último caso é considerado o ideal, uma vez que quer o efeito da terapêutica, quer o efeito do teste de diagnóstico são estudados com os mesmos ensaios clínicos, aumentando desta forma a probabilidade de sucesso terapêutico (Wang *et al.*, 2011).

A melhor maneira de obter fármacos personalizados, de uma perspectiva regulamentar, é através do desenvolvimento em simultâneo do fármacos e respetivo teste de diagnóstico. Contudo, tem-se observado um maior número de testes de diagnóstico "post hoc", ou seja de fármacos que já se encontravam no mercado anteriormente. O teste do abacavir (HLA-B*5701), irinotecan (UGT1A1), e da varfarina, Sub Unidade de Complexo de Redutase da Vitamina K (VKORC1) e Citocromo P450, Família 2, Subfamília C, Polipeptídeo 9 (CYP2C9) são alguns destes exemplos (Cohen, 2012).

3.3. Varfarina

A varfarina é uma cumarina anticoagulante, utilizada para a prevenção de doenças trombóticas. Este fármaco, apesar de ser utilizado em todo o mundo, apresenta uma janela terapêutica muito estreita e uma grande suscetibilidade à variabilidade genética. Associados a estas alterações de eficácia do fármaco estão genes responsáveis pelos seu metabolismo (CYP2C9), pela sua farmacodinâmica (VKORC1) e pela presença em maior ou menor quantidade de antagonistas da vitamina K. Vitamina esta cujos antagonistas apresentam um papel importante na resistência da varfarina (Patrinos e Innocenti, 2010).

A variação genética no CYP2C9 (*2 e *3 alelos) leva a uma diminuição da taxa de eliminação da (S)-Varfarina. Esta mutação, que é comum, leva à produção de uma enzima funcionalmente defeituosa (Gladding, 2013). Variações também elas comuns no gene do

citocromo P450, família 4, subfamília F, polipeptídeo 2 (CYP4F2; p.V433M) resultam numa diminuição dos níveis homeostáticos de enzimas metabolizadoras da vitamina K. Possivelmente devido à produção de enzimas mais instáveis. Variabilidade em regiões não codificadoras do VKORC1 (por exemplo: c.1173 C/T) altera os recetores alvo da Varfarina. Presume-se que a resistência à varfarina em paciente que tenham uma mutação rara (p.V66M) no gene VKORC1 seja devido ao facto desta provocar alterações nas ligações entre a varfarina e a enzima (Patrinos e Innocenti, 2010).

Um estudo do tipo "Estudos genómicos de determinada patologia" (GWAS), implica a sequenciação de um genoma inteiro com vista a identificar todos os SNPs responsáveis pela variação de um certo fármaco. Com um estudo deste tipo, foi possível associar a dosagem da Varfarina a 3 variações genéticas (considerando-as como os determinantes primários). Estas variações prevêm cerca de 40% da variação da dose, sendo possível atingir os 55% de previsão quando se juntam os fatores não genéticos (idade, género, dieta, etc; Patrinos e Innocenti, 2010).

4. Discussão

4.1. Da promessa à desilusão

Existem preocupações relativamente à capacidade destes testes farmacogenéticos se conseguirem difundir na prática clínica. Um dos principais problemas é o facto de acharem que não há educação suficiente quer em genética quer nas novas tecnologias, capazes de, em tempo real, armazenarem e partilharem a informação num ambiente seguro (Cohen *et al.*, 2013).

Para que o teste farmacogenético tenha de facto um impacto na prática clínica é preciso que este consiga obter informação mais precisa e que seja capaz de informar o médico, apresentando de uma forma mais confiável qual o medicamento suplente ou qual a dose correta. Podemos dizer que existe uma discrepância entre as entidades reguladoras e o conceito de teste farmacogenético válido. Esta diferença leva a que mesmo para testes farmacogenéticos aprovados pela FDA e que tenham inclusive a informação na bula, exista ainda muita gente que opte por não comprar o teste (Cohen, 2012).

Ainda existem muitos pacientes que mostram alguma relutância em acreditar nos efeitos benéficos dos testes farmacogenéticos. Mesmo aqueles que os aceitam fazer, grande parte acaba por não pedir a documentação inerente ao teste (Cohen *et al.*, 2013), o que leva a que ainda não haja um grande crédito por parte dos pacientes sobre a eficácia dos testes de diagnóstico (nos processos de estratificação em subpopulações), mesmo quando estes já foram aprovados pelo FDA ou pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), como sendo apenas recomendados, ou mesmo necessários (Epstein e Teagarden, 2010).

O caso da Varfarina mostra que ainda existem grandes barreiras levantadas, em alguns medicamentos, sendo uma das principais a falta de dados suficientes obtidos em ensaios randomizados, não conseguindo provar a eficácia dos testes de diagnóstico. Desta forma apesar de em 2009 a FDA ter adicionado informação farmacogenómica a este fármaco, é ainda necessário que os especialistas tenham que fazer algumas alterações nas doses (Cohen, 2012).

Em outubro de 2011, existiam apenas 6 fármacos que a FDA obriga a que antes da sua administração sejam feitos testes farmacogenéticos (3 dos quais desenvolvidos em Co-

development; Tabela 5). Na mesma altura, a FDA recomendou apenas a utilização de outros 8 testes farmacogenéticos antes do início da terapêutica e forneceu informação sobre possíveis testes farmacogenéticos em outros 12. Neste momento, existem informações farmacogenéticas em cerca de 10% dos fármacos aprovados pela FDA. Contudo, isto apenas quer dizer que existe alguma evidência entre a relação genómica e a resposta ao tratamento. Não implica contudo que 10% dos fármacos sejam personalizados (Cohen, 2012).

Tabela-5 Testes de diagnóstico obrigatórios (FDA; Adaptado de Cohen, 2012)

Biomarcadores	Fármacos	Indicações	Prescrição
CCR5	Maraviroc	HIV	É indicado apenas a pacientes adultos infetados com CCR5-tropic HIV-1
EGFR	Cetuximab	Cancro Cólon Retal	É prescrito em pacientes com expressão evidente no EGFR.
HER-2	Trastuzumab	Cancro da Mama	A deteção da super-expressão de HER-2 é necessária
Cromossoma Ph	Dasatinib	Leucemia	Dasatinib só tem efeito em doentes adultos com Cromossoma Filadélfia positivo na LMC
BRAF	Vemufarenib	Melanoma	Prescrito apenas a doentes com mutação no BRAF
ALK	Crizotinib	Cancro do Pulmão	Prescrito apenas a doentes com ALK positivo

Para que estes sejam considerados como fármacos personalizados é necessário que existam testes de diagnóstico precisos, conseguidos através de descobertas farmacogenómicas relacionadas com biomarcadores (Cohen, 2012).

Existem vários exemplos de biomarcadores que provaram ser clinicamente viáveis, mas que devido à falta de provas conclusivas, não foram considerados úteis na prática clínica (Cohen, 2012).

Existem aproximadamente 28 fármacos personalizados, sendo que quase 50% destes são antineoplásicos. No mercado estão presentes 13 fármacos antineoplásicos que contém na sua bula informação sobre os seus biomarcadores. Dois dos fármacos (cetuximab e panitimumab) precisam de resultados de dois biomarcadores, para cada um deles, o fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o (KRAS). No caso do nilotinib, precisam dos

biomarcadores UGT1A1 e cromossoma de Filadélfia. Os 10 fármacos restantes têm apenas um biomarcador respetivo (Cohen, 2012).

Temos de ter em atenção também a dificuldade de desenvolver a terapêutica e o teste de diagnóstico. A descoberta do fármaco, dos processos extrínsecos que afetam a sua variabilidade, bem como a relação entre os genes e a doença são algumas delas. Durante o processo de desenvolvimento clínico, a procura dos pacientes que possuem o determinado gene alvo para constituir os candidatos á terapia-alvo(Lesko e Woodcock, 2004).Os pacientes acabam por concluir que estes testes de farmacogenética são testes de investigação, preferindo não os pagar, uma vez que não observam o aumento de benefícios nisso. Este pensamento por parte do paciente tem um impacto negativo quer na utilização dos testes de diagnóstico, quer no desenvolvimento de outros. Por último é a ameaça da medicina personalizada face ao modelo tradicional de "Blockbuster", uma vez que a população alvo do medicamento é diminuída substancialmente (Cohen, 2012).

Eichelbaum, um dos pioneiros da área da farmacogenómica, mostrou bem claro que, para muitas variações genéticas já estudadas, ainda não tinha sido demonstrada a sua utilidade na prática clínica (Patrinos e Innocenti, 2010). Este investigador acaba por dizer que os testes de farmacogenética nunca irão ter resultados 100% certos sobre a variabilidade da resposta do fármaco (Patrinos e Innocenti, 2010).Acaba também por dizer que grande parte das patologias têm características complexas, sendo preciso estudar vários genes, dando um ênfase muito fraco a patologias cuja terapêutica apenas varia com a variação de um gene (Patrinos e Innocenti, 2010).

Nas últimas décadas esta área foi referida com grandes expectativas baseadas em muitas associações feitas "falsos positivos". Neste momento o principal objetivo é estabelecer associações clinicamente relevantes, através de um trabalho mais cuidadoso em termos de epidemiologia (Limdi e Veenstra, 2010).

4.2. Relação custo benefício

Os benefícios da farmacogenética vão desde a escolha do fármaco que apresenta melhores efeitos terapêuticos até ao aumento da eficácia dos ensaios clínicos na descoberta de novos fármacos. Partindo do princípio que os testes farmacogenéticos vão melhorar quer a segurança quer a eficácia dos fármacos, a relação custo benefício foi dividida em duas frações. A primeira, numa perspetiva de curto prazo, estuda a relação custo benefício da entrada dos testes farmacogenéticos na prática clínica. Na segunda abordagem, a perspetiva a longo prazo, é estudado o impacto da informação farmacogenética a um nível populacional, para ajudar ou no desenvolvimento de novos fármacos ou no resgate de alguns fármacos que chumbaram anteriormente devido á severidade dos seus efeitos secundários, ou inexistência de efeitos terapêuticos (Tabela 4 ; Deverka *et al.*, 2010).

Numa perspetiva de desenvolvimento de novos fármacos, a chamada "Pharmaceutical R&D", através dos dados recolhidos pelos testes da farmacogenética é possível a criação de populações de estudo mais eficazes. Desta maneira é possível criar ensaios clínicos mais pequenos (e possivelmente mais curtos), diminuindo os custos relacionados com esta fase no processo de desenvolvimento do fármaco, o que torna o processo mais eficiente. Não é só a diminuição da despesa desta fase que vai diminuir, mas também o tempo que o fármaco demora a entrar no mercado. Esta diminuição de tempo é também um fator crítico que influencia o perfil económico do novo fármaco. A entrada do fármaco no mercado mais cedo não só vai dar dinheiro durante mais tempo, aumentando o valor da sua propriedade mas este também vai ter uma patente mais longa, o que também vai aumentar o retorno económico esperado (Figura 6; Deverka *et al.*, 2010).

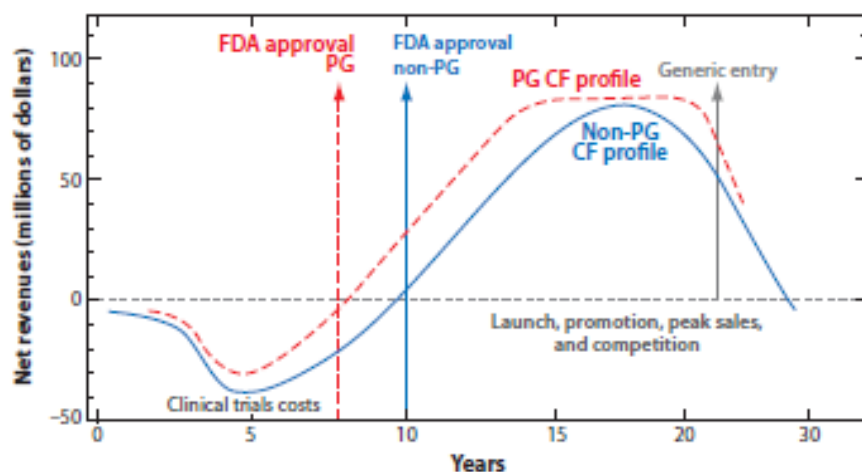


Figura 6- A estratégia farmacogenética mais promissora é a do Co-development, ou seja o desenvolvimento do teste farmacogenômico em paralelo ao desenvolvimento do novo fármaco (Deverka *et al.*, 2010).

Um exemplo deste caso é o desenvolvimento do Herceptin (trastuzumab). A Genentech, utilizando um teste de diagnóstico, conseguiu criar uma subpopulação que era positiva para o gene HER2. Desta forma foi possível uma diminuição do número de pacientes nos ensaios clínicos de 2200 pacientes (que seriam necessários) para apenas 470 inscritos. Mais tarde foi observado que com a diminuição da população em estudo, houve um decréscimo muito acentuado do tempo de chegada do fármaco ao mercado. O tempo previsto para o fármaco entrar no mercado era de 10 anos (sem a utilização concomitante do teste de diagnóstico) que passou para apenas aproximadamente 1 ano e 7 meses. Sendo de notar uma redução de \$35 milhões nos custos dos ensaios clínicos (Deverka *et al.*, 2010).

Relativamente ainda à indústria farmacêutica não é só nos processos da descoberta de novos fármacos que a farmacogenética pode vir a ter um papel importante. O resgate de medicamentos que no passado não chegaram a entrar nos mercados devido a efeitos adversos num subconjunto da população alvo. Partindo do princípio que seria possível associar os efeitos secundários destes fármacos a marcadores farmacogenômicos, poderiam ser criadas subpopulações de pacientes cujo teste farmacogenômico tenha sido negativo para as variantes genéticas que levariam a um aumento de risco dos efeitos secundários (Deverka *et al.*, 2010).

Um exemplo conhecido deste resgate é o reconhecimento prévio dos haplótipos HLA (um inibidor da transcriptase reversa que parece estar associado com reações de hipersensibilidade em pacientes com HLA*B5701) para o tratamento do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV/AIDS) com o abacavir (Mallal *et al.*, 2008).

É preciso ter em atenção que, como uma área ainda em estudo, não se sabe bem qual o caminho, e que a utilização dos testes farmacogenéticos para a produção de novos fármacos ou resgate de outros nos pode levar (Tabela 6). O desenvolvimento dos testes farmacogenéticos, por outro lado, podem aumentar a complexidade inerente aos processos da produção do novo fármaco bem como o aumento dos custos associados. Não nos podemos esquecer também que existem diferenças nos modelos de negócio e requisitos regulamentares entre a indústria farmacêutica e a indústria de diagnóstico. Estas diferenças podem complicar muito o desenvolvimento de fármacos acoplados a testes farmacogenéticos (Cohen, 2012).

Relativamente à relação custo benefício da farmacogenética na prática clínica existem algumas dificuldades que precisam ser tomadas em consideração (no caso dos USA). A existência de múltiplos caminhos para determinado efeito do fármaco, a existência de múltiplos polimorfismos, o "turnaround time" do fármaco são alguns dos principais problemas. O caso da Varfarina mostra que a farmacogenética precisa de ir mais além de estudos de associação para demonstrar que a sua utilização traz benefícios. Neste caso, mesmo com a informação nas bulas do fármaco, falando sobre as suas variações de resposta com associação aos genes do citocromo P450 2C9 e do gene VKORC1, os pacientes estão divididos se a evidência dos testes existentes justifica a compra deste teste genético (estando presentes testes farmacogenéticos aprovados pela FDA). Também os especialistas não estão muito convencidos com estes testes. Não só pedem mais informação sobre a eficácia do algoritmo utilizado para a alteração da dose inicial de Varfarina, mas também sobre o custo que implicaria colocar estes teste na prática clínica (Cohen, 2012).

Tabela 6 -Potenciais consequências económicas da utilização da farmacogenómica
(Adaptado de Deverka *et al.*, 2012)

	Aumento de custos	Diminuição de custos
Paciente	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento do preço dos fármacos -Custos dos testes farmacogenómicos 	<ul style="list-style-type: none"> -Diminuição da probabilidade do aparecimento de efeitos adversos -Evitar medicação ineficaz Melhoria da adesão ao tratamento -Melhores resultados de saúde
Contribuintes/Fornecedores	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento do preço dos fármacos -Aumento da população susceptível aos fármacos -Custos dos testes farmacogenómicos (incluindo custos de falsos positivos e falsos negativos) -Aumento da proteção da patente para o fármaco e respectivo teste de diagnóstico (Potencial) -Custos associados ao ensino e interpretação dos testes genéticos 	<ul style="list-style-type: none"> -Redução na utilização de recursos de saúde -Evitar tratamentos para quem não precisa -Melhorias na taxa de resposta aos tratamentos -Evitar a utilização de fármacos pouco seguros para o paciente -Diminuição da responsabilidade e negligência
Industria Farmacêutica	<ul style="list-style-type: none"> -Aumento dos custos de desenvolvimento a curto prazo (desenvolvimento e validação de biomarcadores) -Evolução do ambiente regulatório (processo de aprovação do teste de diagnóstico cada vez mais rigoroso) -Perda do modelo de negócio "Blockbuster" -Diferenças entre as indústrias da produção de fármacos e de testes de diagnóstico 	<ul style="list-style-type: none"> -Melhoria na decisão final do fármaco -Programas de descoberta e desenvolvimento mais específicos A aprovação de novos fármacos é mais rápida -Maior confiança nos sistemas de vigilância da pós-comercialização -Aumento da população susceptível aos fármacos

5. Bibliografia

- Blakey, J. D. e Hall, I. P. (2011). Current progress in pharmacogenetics. *Br J Clin Pharmacol*, 71, pp. 824-831.
- Cohen, J., Wilson, A. e Manzillo, K. (2013). Clinical and economic challenges facing pharmacogenomics. *Pharmacogenomics J*, 13, pp. 378-388.
- Cohen, J. P. (2012). Overcoming regulatory and economic challenges facing pharmacogenomics. *N Biotechnol*, 29, pp. 751-756.
- Collet, J. P., *et al.* (2009). Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*, 373, pp. 309-317.
- Connolly, S. J., *et al.* (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 361, pp. 1139-1151.
- Crews, K. R., *et al.* (2011). Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. *Am J Health Syst Pharm*, 68, pp. 143-150.
- Davies, E. C., *et al.* (2009). Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS One*, 4, pp. e4439.
- Deenen, M. J., *et al.* (2011). Part 1: background, methodology, and clinical adoption of pharmacogenetics. *Oncologist*, 16, pp. 811-819.
- Deverka, P. A., Vernon, J. e McLeod, H. L. (2010). Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 50, pp. 423-437.
- Eichelbaum, M., *et al.* (2009). New feature: pathways and important genes from PharmGKB. *Pharmacogenet Genomics*, 19, pp. 403.
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M. e Evans, W. E. (2006). Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med*, 57, pp. 119-137.
- Epstein, R. S. e Teagarden, J. R. (2010). Comparative effectiveness research and personalized medicine: catalyzing or colliding? *Pharmacoeconomics*, 28, pp. 905-913.
- Fleck, L. M. (2012). Pharmacogenomics and personalized medicine: wicked problems, ragged edges and ethical precipices. *N Biotechnol*, 29, pp. 757-768.
- Frueh, F. W., *et al.* (2008). Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*, 28, pp. 992-998.
- Gerretsen, P., *et al.* (2009). The intersection of pharmacology, imaging, and genetics in the development of personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci*, 11, pp. 363-376.
- Gladding, P. A. (2013). Clinical applications of pharmacogenetics: present and near future. *Cleve Clin J Med*, 80, pp. 477-482.
- Hoh, Y. K. e Boo, H. K. (2007) Pharmacogenomics: Principles & Issues. *The American Biology Teacher*, 3, pp. 143-147.
- Kalow, W. (2006). Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J*, 6, pp. 162-165.
- Lazarou, J., Pomeranz, B. H. e Corey, P. N. (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 279, pp. 1200-1205.

-
- Lesko, L. J. e Schmidt, S. (2012). Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther*, 92, pp. 458-466.
- Lesko, L. J. e Woodcock, J. (2004). Translation of pharmacogenomics and pharmacogenetics: a regulatory perspective. *Nat Rev Drug Discov*, 3, pp. 763-769.
- Limdi, N. A. e Veenstra, D. L. (2010). Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics. *J Clin Epidemiol*, 63, pp. 960-969.
- Mallal, S., et al. (2008). HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 358, pp. 568-579.
- Mroziewicz, M. e Tyndale, R. F. (2010). Pharmacogenetics: a tool for identifying genetic factors in drug dependence and response to treatment. *Addict Sci Clin Pract*, 5, pp. 17-29
- Mutsatsa, S. e Currid, T. J. (2013). Pharmacogenetics: a reality or misplaced optimism? *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 20, pp. 314-320.
- Nunnelee, J. D. (2009). Review of an Article: The international Warfarin Pharmacogenetics Consortium (2009). Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *NEJM* 360 (8): 753-64. *J Vasc Nurs*, 27, pp. 109.
- Patrinos, G. P. e Innocenti, F. (2010). Pharmacogenomics: paving the path to personalized medicine. *Pharmacogenomics*, 11, pp. 141-146.
- Phillips, K. A., et al. (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*, 286, pp. 2270-2279.
- Pirmohamed, M., et al. (2004). Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*, 329, pp. 15-19.
- Roden, D. M. e George, A. L., Jr. (2002). The genetic basis of variability in drug responses. *Nat Rev Drug Discov*, 1, pp. 37-44.
- Schumock, G. T., et al. (2003). Evidence of the economic benefit of clinical pharmacy services: 1996-2000. *Pharmacotherapy*, 23, pp. 113-132.
- Schwab, M. e Schaeffeler, E. (2012). Pharmacogenomics: a key component of personalized therapy. *Genome Med*, 4, pp. 93.
- Schwartz, G. L. e Turner, S. T. (2004). Pharmacogenetics of antihypertensive drug responses. *Am J Pharmacogenomics*, 4, pp. 151-160.
- Scott, S. A. (2011). Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med*, 13, pp. 987-995.
- Sim, S. C., Altman, R. B. e Ingelman-Sundberg, M. (2011). Databases in the area of pharmacogenetics. *Hum Mutat*, 32, pp. 526-531.
- Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M. e Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med*, 7, pp. 201-204.
- Wang, L., Mcleod, H. L. e Weinshilboum, R. M. (2011). Genomics and drug response. *N Engl J Med*, 364, pp. 1144-1153.
- Wang, Z., et al. (2013). Stochastic modeling of systems mapping in pharmacogenomics. *Adv Drug Deliv Rev*, 65, pp. 912-917.
- Weber, W. W. (2001). The legacy of pharmacogenetics and potential applications. *Mutat Res*, 479, pp. 1-18.
- Wilffert, B., et al. (2013). From evidence based medicine to mechanism based medicine. Reviewing the role of pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm*, 35, pp. 369-375.

Yan, Q. (2005). Pharmacogenomics and systems biology of membrane transporters. *Mol Biotechnol*, 29, pp. 75-88.

6. Webgrafia

Doc1:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/UCM337169.pdf>