

Ana Rita Coelho Batalha



**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA IMPLEMENTAÇÃO DE
ESTUDOS DE FARMACOGENÓMICA: INTERAÇÃO COM A
MEDICINA FAMILIAR**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ana Rita Coelho Batalha



**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA IMPLEMENTAÇÃO DE
ESTUDOS DE FARMACOGENÓMICA: INTERAÇÃO COM A
MEDICINA FAMILIAR**

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013



Trabalho realizado sob a orientação do
Professor Doutor Rui Medeiros

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA IMPLEMENTAÇÃO DE
ESTUDOS DE FARMACOGENÓMICA: INTERAÇÃO COM A
MEDICINA FAMILIAR**

Trabalho de Conclusão de Ciclo de Estudos
apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

(Ana Rita Coelho Batalha)

“There will come a time when you believe everything is finished.

That will be the beginning...”

Louis L'Amour.

Resumo

Nos dias de hoje existe uma preocupação acrescida de aumentar a segurança, efetividade e racionalização dos fármacos, pretendendo com isto otimizar as terapêuticas. Muitas vezes utiliza-se erradamente a Farmacogenómica como sinónimo de Farmacogenética. A Farmacogenómica é uma ciência promissora e em expansão, tendo como objetivo a terapêutica individualizada, diminuindo o risco das RAMs e da ineficácia do tratamento. Devido à sua formação, o papel do farmacêutico poderá ser uma mais-valia para esta área da terapia personalizada, prestando o seu conhecimento em fármacos.

Esta dissertação divide-se em parte teórica e parte prática. Esta última consiste num estudo realizado através de um inquérito via-online, cujo objetivo é apurar o conhecimento de estudantes universitários sobre a Farmacogenómica.

Palavras-chave: Farmacogenética, farmacogenómica, polimorfismos genéticos, projeto genoma humano, ensaios clínicos, cancro, farmacêutico.

Abstract

Nowadays there is a heightened concern of increasing safety, effectiveness and rationalization of drugs, intending to optimize this therapeutic. Often it is used incorrectly as a synonym for the Pharmacogenomics Pharmacogenetics. The Pharmacogenomics is a science promising and expanding, aiming to individualized therapy, reducing the risk of ADRs and treatment failure. Because of their training, the role of the pharmacist can be an asset to this area of personalized therapy, paying their knowledge in pharmaceuticals.

This thesis is divided into theoretical and practical part. The latter consists of a study conducted through a survey via online-whose goal is to determine the knowledge of university students on Pharmacogenomics.

Keywords: Pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic polymorphisms, the human genome project, clinical trials, cancer, pharmacist.

Dedicatória

A estrela mais brilhante que existe no céu, que gostaria de estar aqui para me ver terminar esta etapa da minha vida.

Ao meu querido Avô.

Agradecimentos

Um agradecimento ao Professor Doutor Rui Medeiros pela sua disponibilização e orientação.

Obrigada a todos os meus amigos pelas palavras reconfortantes de apoio.

Agradeço a minha família pela oportunidade de formação, paciência e apoio incondicional, apesar de todas as dificuldades.

ÍNDICE

Resumo	i
Abstract	i
Dedicatória	ii
Agradecimentos	ii
Índice de abreviaturas	v
Índice de imagens e tabelas	vii
Índice de figuras e gráficos	viii
I) Introdução	1
1.1) Conceitos gerais	1
1.2) Farmacogenómica	3
1.3) Benefícios esperados da farmacogenómica	4
1.4) O Projeto Genoma Humano	4
1.5) O Farmacêutico e a Farmacogenómica	7
II) Citocromo P450	9
III) Ensaios clínicos	10
3.1) Importância da farmacogenómica nos ensaios clínicos	12
IV) Biomarcadores	13
V) Importância dos polimorfismos genéticos na Farmacogenómica	14
5.1) Interações de polimorfismos na farmacocinética	16
5.2) Interações de polimorfismos na farmacodinâmica	18
5.3) Investigação de fármacos através de polimorfismos genéticos	19
VI) A importância da farmacogenómica na redução das Reações adversas ao medicamento	20
VII) Cuidados de saúde personalizados (PHC)	24
7.1) Medicina Personalizada	24

7.2)	Iniciativa dos Cuidados de saúde personalizados _____	25
7.3)	O papel do farmacêutico na terapia medicamentosa personalizada ____	26
VIII)	Testes farmacogenómicos _____	27
8.1)	Testes farmacogenómicos a nível do tratamento oncológico _____	28
8.1.1)	Leucemia linfoblástica aguda – Tiopurinas _____	30
8.1.2)	Cancro de mama _____	31
8.2)	Testes farmacogenómicos a nível do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) 33	
8.3)	Aplicação de Testes farmacogenómicos em Farmácia Comunitária ____	34
8.3.1)	Implementação de testes farmacogenómicos em Farmácia Comunitária _____	35
8.3.1.1)	Proposta de uma Guideline em farmácia comunitária em Portugal. 36	
8.3.2)	Possibilidade de um caso clínico em Farmácia Comunitária, utilizando como exemplo o medicamento “Varfine” _____	37
8.3.2.1)	Polimorfismos relevantes na terapêutica com a Varfarina _____	37
IX)	Investigação por questionário _____	40
9.1)	Objetivos _____	40
9.2)	Materiais e métodos _____	40
9.3)	Amostra _____	40
9.4)	Discussão de resultados _____	41
X)	Considerações finais: Aspectos éticos da farmacogenómica e perspetivas futuras _____	49
XI)	Referências bibliográficas _____	50
	ANEXOS _____	54

Índice de abreviaturas

AAP	American Association Pharmaceutical
ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ALL	Leucemia linfoblástica aguda
cit in.	citado em.
CYP	Citocromo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECA	Enzima de conversão da angiotensina
EHRs	Registos eletrónicos de saúde
FDA	Food and Drug Administration
HER2	Recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HHS	Serviços Humanos e de Saúde
HIT	Tecnologia da informação de saúde
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HMG-COA	Hidroxi-metil-glutaril- Coenzima A
HPRT	Hipoxantina fosforibosil transferase
IECA	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
LD	Desequilíbrio de ligamento
MTM	Gestão terapêutica medicamentosa
NAT	N-acetiltransferase
OMS	Organização Mundial de Saúde
PG	Farmacogenómica
PGH	Projeto Genoma Humano
PHC	Cuidados de Saúde Personalizados
PHR	Indicadores Pessoais de Saúde
PREDICT-1	Prospective Randomized Evaluation of DNA Screening in a clinical trial

RAM	Reação adversa ao medicamento
RNA	Ácido ribonucleico
RNA_m	Ácido ribonucleico mensageiro
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDM	Monitorização terapêutica
TGN	Tioguanina
TPMT	Tiopurina metiltransferase
VKOR	Vitamina K epóxido redutase
XO	Xantina oxidase

Índice de imagens e tabelas

- Tabela 1** Possíveis funções do farmacêutico na PG.
- Tabela 2** Fases dos ensaios clínicos.
- Tabela 3** A PG nos ensaios clínicos.
- Tabela 4** Impacto da farmacogenômica na farmacocinética de fármacos.
- Tabela 5** **Impacto da farmacogenômica na farmacodinâmica de fármacos.**
- Tabela 6** Número de alunos que responderam ao inquérito, discriminado por curso e sexo.
- Tabela 7** Grau de importância que os alunos universitários dão a estudos sobre a hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente.
- Tabela 8** Terá alguma utilidade traçar o perfil genômico de um indivíduo, com um intuito de analisar e avaliar a susceptibilidade a doenças e a resposta a determinados fármacos?
- Tabela 9** Importância de realizar terapêuticas individualizadas, para o tratamento de determinadas doenças.
- Tabela 10** Estudo de novos fármacos, tendo como objetivo uma terapêutica individualizada.
- Tabela 11.** Conhecimento do termo “Farmacogenômica”.
- Tabela 12.** Conhecimento de problemas a nível ético.
- Imagem 1** Esquematização do estudo realizado com o objetivo de avaliar o papel da farmacogenômica na diminuição da incidência das RAMs.
- Imagem 2** Alguns dos principais obstáculos regulamentares, científicos e logísticos, incluindo a aquisição de amostras e consentimento do paciente (para o desenvolvimento de dados e análises computacionais) e estudos funcionais (para o desenvolvimento clínico e comercial). Diagrama de Venn demonstrando os principais desafios científicos e as suas interdependências.
- Imagem 3** Aplicação de um teste farmacogenômico a nível de Farmácia Comunitária, utilizando como exemplo o anticoagulante, “Varfine”.

Índice de figuras e gráficos

- Figura 1** Percentagem de respostas para a pergunta número 4 do inquérito em anexo 1.
- Figura 2** Percentagem de respostas para a pergunta número 7 do inquérito em anexo 1.
- Figura 3** Percentagem de respostas para a pergunta número 8 do inquérito em anexo 1.
- Figura 4** Percentagem de respostas para a pergunta número 10 do inquérito em anexo 1.
- Figura 5** Percentagem de respostas para a pergunta número 11 do inquérito em anexo 1.
- Figura 6** Percentagem de respostas para a pergunta número 12 do inquérito em anexo 1.
- Gráfico1** Conhecimento do termo “Farmacogenómica” dos seis cursos em estudo.

I) Introdução

1.1) Conceitos gerais

Por volta de 1950, documentaram-se as primeiras observações clínicas sobre a relação existente entre, a hereditariedade e o efeito de um fármaco num organismo (Frías *et.al*;2007).

Vogel em 1959 introduziu o termo “Farmacogenética”, enfocando a influência de determinadas variações genéticas relacionadas com a resposta de fármacos, tendo por base a finalidade terapêutica. Estudos posteriores demonstraram que a desigualdade de resposta ao fármaco se devia, a polimorfismos presentes *in loci* que codificavam enzimas responsáveis pelo metabolismo de agentes terapêuticos e à diversa atividade enzimática em função do polimorfismo em questão (Regateiro, 2007).

A Farmacogenética aponta, para a possibilidade de investigar e originar novos fármacos, com o intuito de uma terapêutica individual ajustada, tendo como objetivo a diminuição de efeitos adversos e aumento da eficácia à resposta dos medicamentos (Gouveia, 2008).

Com os progressos das técnicas na área da biotecnologia e a sequenciação completa do genoma humano, foi possível proceder a um estudo mais aprofundado dos polimorfismos genéticos, relacionados com as variações à resposta farmacológica (Reis, 2005).

Numa dada população, respostas anómalas a fármacos podem-se dever às particularidades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, conseqüentes de um polimorfismo genético (Pessoa *et.al*; 2006).

Um dos complexos enzimáticos mais importantes em farmacogenômica é o CYP 450, sendo responsável por diversas reações adversas e ineficácia de fármacos.

Avanços na compreensão no papel dos polimorfismos genéticos, na variação a nível da resposta individual das moléculas terapêuticas, deve-se principalmente à informação derivada do “Projeto Genoma Humano” (Muñoz, 2008).

Este projeto integra um esforço internacional com o objetivo de desenvolver mapas genéticos e físicos, determinando assim a sequência de DNA do genoma humano e de vários organismos modelo (Collins e Galas, 1993).

A descoberta do genoma humano nasce a partir da sequenciação de todos os pares de bases que fazem parte deste. O termo “sequenciar” diz respeito à determinação

da ordem pela qual, as bases se encontram organizadas nos cromossomas (Regateiro, 2007).

A Farmacogenética progride assim para a “Farmacogenómica”, tendo por base a farmacologia clássica e a genómica (Reis, 2005).

Esta área faz referência às variações individuais no genoma de um organismo e consequência disso a resposta a uma droga específica. Analisa a influência dos genes na atividade, toxicidade e metabolismo dos fármacos, proporcionando desta forma a informação necessária para que o médico prescreva tratamentos específicos para cada doente (Frías *et.al*; 2007).

Futuramente a partir de exames genéticos mais extensos, um recém-nascido terá o seu perfil genómico analisado e avaliado a nível de suscetibilidade a doenças e a respostas a determinados fármacos. Sendo assim será prescrito um programa de imunização e de tratamento preventivo personalizado.

A qualquer instante da vida do indivíduo poderão ser realizados testes de DNA mais apurados visando o direcionamento de uma terapia mais específica. (Sousa, 2001).

A Royal Pharmaceutical Society, destacou no seu relatório da Comissão de Genética Humana, a importância dos farmacêuticos na realização de testes genéticos e no aconselhamento ao utente sobre os resultados obtidos que podem ser prescritos pelo médico (El-Ibiary *et.al*;2008).

No entanto estes testes, conduziram a uma série de problemas éticos, legais, sociais e económicos (Sousa,2001).

Possivelmente a farmacogenómica conduzirá à formação de novos grupos de indivíduos, tendo em conta o modo como respondem aos fármacos.

Estes grupos serão minoritários, tendendo para uma possibilidade de discriminação caso sejam julgados como sendo de tratamento mais complicado ou mais dispendioso (Lewin, 2001).

Sendo assim, a criação de terapias personalizadas que assentam em indicadores genéticos poderão acarretar novos desafios éticos (Pessoa *et.al*; 2006).

Será que um conhecimento científico mais rigoroso do genoma humano, bem como das técnicas práticas fundamentais para o progresso de estratégias de saúde pública, poderá levar à eugenia? Será esta a “face oculta” da genética, baseando-se no conhecimento do genoma humano e no diagnóstico genético (Regateiro, 2007)?

A nível ético é necessário o estabelecimento de um procedimento correto para a recolha e armazenamento do DNA, garantindo segurança e sigilo dos dados (Pessoa *et.al*; 2006).

A nível ético é necessário o estabelecimento de um procedimento correto para a recolha e armazenamento do DNA, garantindo segurança e sigilo dos dados (Pessoa *et.al*; 2006).

1.2) Farmacogenómica

Constantemente surgem doentes que respondem de diferentes maneiras, quando se é administrado um mesmo tratamento. Quando recebem uma dose equivalente de uma mesma medicação, alguns não obtém qualquer resposta, outros desenvolvem efeitos colaterais graves e outros respondem muito bem com a remissão completa do quadro clínico (Licínio, 2001).

Sendo assim haverá que descobrir o fármaco certo, na dose certa, para o doente certo.

Não é uma tarefa simples devido a heterogeneidade subpopulacional, em relação ao perfil de resposta do fármaco, podendo entrar o limite mínimo e máximo da escala terapêutica que se pretende atingir.

O objetivo do ajustamento das doses para um determinado indivíduo é obter a máxima efetividade com a máxima segurança. No entanto esta estratégia pode acarretar reações inesperadas em alguns casos.

A farmacogenómica é um passo primordial para a terapêutica individualizada (Gouveia, 2008). Sendo uma área inovadora da medicina, esta interliga a farmacologia clássica com a genómica. Existem dois campos de interesse que se correlacionam.

Inicialmente, realiza-se um estudo de marcadores genómicos com o objetivo de prever a resposta farmacológica. É preciso o desenvolvimento de inúmeros estudos clínicos, analisando de forma rigorosa a relação entre fenótipo e genótipo. Caso estes estudos sejam bem conduzidos, permitirá a identificação de genótipos que respondam de maneira específica ao tratamento. Esta prática vai facilitar a escolha do fármaco para determinado indivíduo. O outro campo que é importante na farmacogenómica é, a capacidade de usar a evolução da genómica com o intuito de identificar novos genes, cuja regulação é feita por fármacos (Licínio, 2001).

A descoberta da sequência do genoma na sua totalidade, permitirá a sua interpretação com o objetivo de individualizar cada ser humano. Serão realizados testes genéticos especializados para desordens e permitindo a avaliação da susceptibilidade de cada indivíduo a várias condições, incluindo as doenças infecciosas. A melhoria de tratamentos também será esperada (Lewin, 2001).

1.3) Benefícios esperados da farmacogenômica

Cientistas e profissionais de saúde esperam que esta recente área da genética, revele benefícios tais como:

- Desenvolvimento de medicamentos mais eficientes pelas companhias farmacêuticas sendo capazes de criar fármacos mais específicos para cada indivíduo, aumentando o efeito terapêutico e diminuindo efeitos colaterais;
- Os médicos poderão prescrever os medicamentos com uma maior precisão a partir da análise do perfil genético do utente;
- Através da avaliação genômica, pode fazer-se a determinação de uma dosagem mais apropriada, evitando a probabilidade de sub ou superdosagem;
- Desenvolvimento de melhores vacinas. As vacinas constituídas por DNA ou RNA, garantem todos os benefícios das atuais sendo desprovidas de todos os seus riscos, para além de serem baratas, estáveis e prontas a serem alteradas para combater várias estirpes de uma só vez;
- Se existir menos reações adversas e fracassos a nível da descoberta de novos medicamentos, implicará diminuição na análise de novos fármacos, menor tempo de internamento e de quantidade de medicação administrada. Isto levará a uma diminuição dos custos de assistência médica (Sousa,2001).

1.4) O Projeto Genoma Humano

“Sequencing the human genome is not an end in itself.

It is just the start of a revolution in genomics and genetics that will change the face of medicine in the 21st century.”(Francis Collins)

Uma das questões que mais intrigam os investigadores, é a de compreender a maneira como determinadas características, ditas hereditárias, passam de geração em

geração, e sobretudo porque se expressam de diversas formas em torno de um dado padrão.

É como se cada indivíduo tivesse um “livro de instruções” que assegura um determinado padrão, apesar de possibilitar variações à volta deste.

Esse “livro de instruções”, é o património genético do indivíduo correspondendo ao seu genoma.

O genoma humano é o código genético do Homem, sendo o conjunto de genes onde está inserida toda a informação para o funcionamento e construção do organismo. Está dividido por pares de cromossomas que, por sua vez contêm os genes. Toda a informação é codificada pelo DNA, organizando-se numa estrutura formada por quatro bases que se unem aos pares (adenina - timina; citosina - guanina). A sua sequência corresponde à ordem que os pares destas bases se encontram na cadeia.

Funciona como uma espécie de “base de dados”, que quando decifrado irá possibilitar o conhecimento da causa de um vasto número de doenças, com o objetivo de serem evitadas ou combatidas.

Tendo então como ideia base que, determinados genes poderiam estar ligados a doenças específicas e algumas formas de comportamento humano, nasce assim um dos maiores empreendimentos científico – tecnológicos do mundo, o “Projeto Genoma Humano” (PGH).

O grande objetivo do PGH diz respeito à obtenção de informação fundamental que diz respeito à constituição genética humana. Com isto ampliou-se o conhecimento científico a nível da identificação de vários genes responsáveis pelas características normais e patológicas existentes.

Inicialmente foram mapeados genes, que foram utilizados como base para a construção de mapas físicos de alta resolução.

Este projeto desempenha uma missão histórica e excitante, utilizando como alicerce os benefícios médicos previstos a partir do conhecimento da estrutura de cada gene humano.

Sem dúvida alguma que esta informação possibilitará, diagnósticos pré-natais e pré-sintomáticos mais abrangentes, para anomalias em indivíduos com maior probabilidade de serem portadores de um gene que esteja associado a uma determinada doença.

A informação acerca da estrutura do gene, servirá para analisar como os genes individuais funcionam e são regulados, sendo um paço muito importante para o

estabelecimento e desenvolvimento de terapias para doenças mais específicas, para além das simples abordagens da terapia génica (Strachan e Read, 1996).

O próximo desafio deste projeto será a aplicação desta informação sobre o genoma humano e as suas variações a nível da sequência, para a identificação de genes que desempenham um papel significativo em doenças tais como, cancro, diabetes, esquizofrenia e patologias de foro cardíaco (Collins, 2003).

Com o aparecimento do PGH e a recente conclusão do sequenciamento do genoma humano, os cientistas dirigem-se para a revolução genómica e para as suas consequências, no que diz respeito ao desenvolvimento de novos fármacos e na terapia individualizada, pretendendo o fármaco certo para o paciente certo e na dose certa (Norton,2001,*cit in* Fontana, *et al*; 2006).

A farmacogenómica, atualmente ainda não conseguiu obter tratamentos e medicamentos a doenças ligadas aos genes, (exemplo o cancro de mama, fibrose cística, doença de Tay-Sachs) no entanto, a ideia de que num futuro próximo os descendentes serão capazes de enfrentar uma vida sem os danos destas é extraordinário (Saunders, 2011). Esta poderá ser uma das aplicações diretas do PGH a nível clínico, tornando-se parte da prática comum de um elevado número de doenças e fármacos (Phillips *et al*; 2001).

O PGH deu aos profissionais de saúde e à população em geral, motivos legítimos para seguir em frente numa época em que, as anomalias genéticas causadoras de problemas de saúde, deficiências e alguns problemas comportamentais serão identificados e tratados (Nelson,2001,*cit in* Saunders,2011).

Através deste progresso espera-se a condução para um tratamento eficaz, até na eliminação de doenças debilitantes graves, para todos os grupos de pessoas.

Consequentemente não só a esperança de vida aumentará, como também será possível a recuperação da doença que outrora se apelidava de incurável e fatal (R.L.Jones,2000, *cit in* Saunders, 2011).

O mapeamento do genoma humano é uma descoberta monumental no campo da medicina, no entanto na ausência de conhecimento e divulgação adequada desse projeto, a magnitude do PGH não terá os objetivos desejados, plenamente realizados (Kulkarni e Sansgiry,2002).

1.5) O Farmacêutico e a Farmacogenómica

O Projeto Genoma Humano irá ter um efeito impactante não só no campo da medicina, também se percutirá a nível do desempenho da função do farmacêutico e a prática de farmácia.

As aplicações do PGH em farmácia são inúmeras, sendo crucial que os farmacêuticos se mantenham a par do conhecimento deste projeto e da farmacogenómica. No entanto existem numerosas interrogações acerca deste tema. Estarão os farmacêuticos a praticar a sua profissão, conscientes dos avanços do PGH? Terão informações sobre o impacto do PGH na prática da farmácia? Será que outros profissionais, sem ser os farmacêuticos terão as competências suficientes para aconselhar os utentes, sobre a utilização correta dos medicamentos? Com a chegada do PGH e o incremento do conhecimento a nível da farmacogenómica, estas e outras questões que envolvem a função do farmacêutico precisam de ser respondidas. Neste sentido, baseando-se nas respostas às questões de investigação mencionadas anteriormente, realizou-se um estudo levado a cabo por Zachry e Armstrong (2002) para avaliar o impacto do PGH no papel desempenhado pelo farmacêutico. Assim de 376 farmacêuticos comunitários que constituíam a amostra, apenas 40% alicerçavam a confiança profissional no conhecimento de farmacogenómica e sobre o Projeto Genoma Humano. Estes profissionais de saúde referiram ainda que todos os pacientes, devem ter acesso ao seu perfil genético, bem como quem presta cuidados em saúde (médicos, farmacêuticos), tendo esta informação o objetivo de promover e melhorar a saúde. A inclusão de temas sobre os avanços do PGH nas faculdades de farmácia seria uma mais-valia para os futuros farmacêuticos, uma vez que os remeteria para a aprendizagem deste tema e ajudá-los-ia no aconselhamento ao utente (Kulkarni e Sansgiry, 2002).

Na farmacogenómica existe uma ampla gama de oportunidades para os farmacêuticos, no entanto existem num número limitado destes profissionais de saúde na prática desta área e geralmente estão associados a cargos altamente especializados.

Os farmacêuticos, como especialistas na terapia de fármacos deverão possuir um cargo de maior importância, a nível de informações farmacogenómicas prestadas ao paciente. É essencial que estejam totalmente preparados para o uso de ferramentas de diagnóstico farmacogenómicas.

Brock e os seus colaboradores sugeriram três funções distintas na farmacogenómica, sendo elas: a nível da investigação (descoberta de farmacogenómicos baseada em terapias e avaliações fundamentadas em testes clínicos), da educação (ensino dos farmacêuticos e outros profissionais de saúde na aplicação da farmacogenómica a situações específicas de cada paciente) e clínico (utilizar a informação farmacogenómica para aconselhar e monitorizar regimes terapêuticos específicos para cada pessoa). (**Tabela 1**)

Algumas das barreiras colocadas para implementação desta terapia tida como personalizada são, o facto de haver uma educação insuficiente e a falta de conhecimento (Mckinnon e Anderson, 2011).

Tabela 1: Possíveis funções do farmacêutico na Farmacogenómica.

Papel do farmacêutico em 3 ramos distintos

Ensino:

- Educação de outros profissionais de saúde sobre a MTM e reações adversas a medicamentos que podem estar relacionadas com a interação fármaco/gene;
- Fornecer formações de educação continuada para colegas farmacêuticos;
- Alertar ao utente a necessidade de realizar testes farmacogenómicos para diminuir a toxicidade e incrementar a eficácia do tratamento,
- Oferecer aconselhamento genético aos utentes e possível interpretação dos resultados dos testes genéticos.

Farmacêuticos clínicos/especialistas:

- Facilitar o uso de informação sobre o genótipo dos utentes aos médicos, e programas de benefício farmacêutico que podem resultar na atenuação de reações adversas dos medicamentos e menos despesas de saúde de terapias ideais;
- Devem ser capazes de informar os médicos se alvos de fármacos, gerados por um genótipo raro poderão afetar ou não a bula do medicamento, podendo levar a alteração dela;
- Os farmacêuticos com conhecimento sobre farmacogenética, podem orientar a seleção, a dose e a duração do uso do fármaco, que são parâmetros importantes da prescrição médica.
- Conhecimento na área da genética ajudará os farmacêuticos na prestação de uma apurada revisão na utilização de medicamentos.

Clínicos/cientistas de investigação:

- Desenvolvimento de metodologias de investigação e implementação da farmacogenética na prática clínica, através do desenvolvimentos de ensaios clínicos, prova de eficácia e comprovante de custo efetividade.

Fontes: El-Ibary et.al 2008.; Kulkarni e Sansgiry, 2002; Mckinnon e Anderson,2011).

II) Citocromo P450

As enzimas do citocromo P450 são hemoproteínas encarregues do metabolismo oxidativo de um elevado número de composto endógenos e exógenos, formando uma “superfamília “ de enzimas relacionadas. Existem mais de 30 famílias de CYP metabolizadoras de fármacos nos humanos e todas elas constituem variações genéticas (Pessôa *et al*;2006). As enzimas pertencentes as famílias CYP1, CYP2 e CYP3, são as que participam na maioria das biotransformações de fármacos. As restantes são importantes no metabolismo de compostos endógenos, tais como ácidos gordos e estrogénios. São responsáveis pelo metabolismo a nível hepático de vários fármacos como por exemplo, do tacrolimus e ciclosporina, que são muito utilizados em terapias imunossupressoras, que precedem o transplante de órgãos.

O CYP450 tem sido alvo de uma maior atenção por parte dos investigadores, por se julgar ser o que tem maior impacto a nível da farmacocinética.

As variações genéticas existentes nos genes que codificam os CYP2D6 e CYP2C16, são muito importantes na forma como o indivíduo metaboliza o fármaco e conseqüentemente na resposta terapêutica. Cerca de 20 a 25% dos fármacos utilizados são metabolizados pelo CYP2D6, incluindo agentes cardiovasculares, antipsicóticos, antidepressivos e derivados da morfina. Para esta isoenzima, indivíduos que contenham cópias ativas do gene metabolizam mais rapidamente do que aqueles que tenham um défice funcional desta, metabolizando mais lentamente podendo provocar grandes variações a nível farmacodinâmico e farmacocinético (Gouveia, 2008).

No âmbito da farmacogenômica clínica, a previsão da atividade metabólica individual tem como objetivo ajustar as posologias de fármacos. Sendo assim, doentes com um metabolismo reduzido poderão usufruir de menor dosagem, minimizando potenciais efeitos adversos. Por outro lado os que tenham um metabolismo elevado poderão receber uma dosagem mais alta, tendo em vista uma melhoria na eficácia do tratamento (Linden *et al*.2009).

III) Ensaios clínicos

A realização de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, transpondo para a ordem jurídica nacional a Diretiva 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, definindo-se como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia.”

Os ensaios clínicos estão inseridos na Boa Prática clínica, incluindo aspetos científicos e normas éticas, uma vez que se trata de investigação em seres humanos.

A metodologia desenrola-se em quatro fases (**tabela 2**), sendo a sua realização autorizada por uma comprovação prévia de eficácia e segurança nos ensaios pré-clínicos.

Os ensaios podem ser interrompidos em qualquer fase caso sejam observados efeitos adversos graves ou não, e quando a evidência da eficácia, dispensar a continuação destes (INFARMED).

Tabela 2: Fases dos ensaios clínicos

Ensaio clínico
Fase I <ul style="list-style-type: none">- Obtenção de dados sobre farmacocinética e farmacodinâmica num número reduzido de voluntários sãos (~30);- Uma vez que se trata de seres humanos expostos pela primeira vez ao novo fármaco, é concedida particular atenção a toxicidade;- Determinação das doses mínima e máxima.
Fase II <ul style="list-style-type: none">- Particular enfoque na eficácia, segurança e determinação das doses num limitado número de doentes a quem o novo fármaco se destina (~300);- Comparação do novo fármaco com placebo ou tratamento convencional;- Randomização com ou sem dupla ocultação.
Fase III <ul style="list-style-type: none">- Amostra alargada de doentes (centenas a milhares):- Comparação do novo fármaco com o tratamento convencional ou com placebo;- Randomização com dupla ocultação. Os ensaios podem ser multicêntricos e multinacionais;- Parte final da investigação clínica antes da aprovação pelas entidades reguladoras.
Fase IV <ul style="list-style-type: none">- Estudos em grande escala, de longa duração, após introdução no mercado;- Particularmente direcionados à identificação da morbilidade e da mortalidade devido a efeitos adversos;- Eventual identificação de novas indicações terapêuticas.

Fonte: Reis, L. 2005

3.1) Importância da farmacogenômica nos ensaios clínicos

A planificação dos ensaios clínicos, pressupõe que a amostragem de voluntários seja representativa da população e suficientemente homogênea, tendo como objetivo a ausência de enviesamentos que possam afetar de forma negativa a análise estatística dos resultados.

A genética não tem sido considerada um fator a avaliar nos ensaios, no entanto rastreios populacionais demonstram que alguns polimorfismos genéticos podem afetar processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos de vários fármacos. Tendo em vista tornar a prática clínica um pouco mais eficaz e segura, torna-se essencial a inserção de modificações na planificação destes ensaios, de maneira a que a amostra seja o suficientemente representativa, para os principais polimorfismos que surgem na população.

Quando se prevê que os fatores genéticos irão influenciar a farmacocinética e/ou farmacodinâmica do fármaco submetido ao estudo, justifica-se uma prévia genotipagem da amostra que possibilite a confirmação da importância destes na resposta farmacológica.

O uso de amostras mais homogêneas a nível genético diminuirá o número de participantes, assim como o tempo requerido para finalizar o ensaio clínico, uma vez que se diminui a variabilidade interindividual. A escolha de voluntários tendo por base o seu genótipo poderá aumentar as hipóteses de sucesso de novos fármacos, no entanto serão de espectro de aplicação mais estreito pois estarão direcionados a uma determinada população. Estes estudos seriam submetidos também a um controlo pós-comercialização mais rigoroso, evitando generalizar a sua utilização em populações heterogêneas que não fossem devidamente avaliadas (Alcalde e Rothstein,2002 *cit in*.Pessôa *et al.*2006). **(Tabela 3)**

Tabela 3: A PG nos ensaios clínicos. Fonte: Reis, L. 2005

Ensaio Clínicos
Fase I <ul style="list-style-type: none">- A genotipagem pode contribuir para a identificação e correlação com certos fenótipos tais como as propriedades farmacocinéticas (níveis séricos,AUC) e/ou farmacodinâmicos;- Alguns voluntários com determinados genótipos poderão a priori ser excluídos ou incluídos preferencialmente nas fases seguintes.
Fase II <ul style="list-style-type: none">- A genotipagem pode servir para estabelecer correlações genótipo/fenótipo;- A genotipagem pode ser útil para estabelecer a associação entre determinados polimorfismos e as diferenças da eficácia do fármaco sob investigação.
Fase III <ul style="list-style-type: none">- Utilização dos resultados das fases I e II para planeamento do estudo em maior escala;- Testar os genes sob investigação em função da eficácia e metabolismo;- Os resultados nesta fase podem servir para uma genotipagem em maior escala tendo em vista a descoberta de novos marcadores de interesse farmacogenómico;- Identificação de subpopulações (subgrupos de genótipos) com maior risco de efeitos adversos;- Identificação de genótipos dos indivíduos resistentes que não respondem (menor ou eficácia nula).
Fase IV <ul style="list-style-type: none">- Registo de efeitos adversos raros e sua incidência em subgrupos específicos de genótipos;- Investigar se é justificável criar dispositivos de diagnóstico genético para selecionar os doentes (ou adequar as doses) de forma a evitar/diminuir a ocorrência de reações adversas.

IV) Biomarcadores

No decorrer desta última década, os biomarcadores têm sido reconhecidos como um elemento essencial para aumentar a previsão e eficácia no desenvolvimento de processos mais acessíveis e seguros em terapêuticas para os utentes. Apresentam também um papel fulcral na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos.

Um biomarcador poderá ser definido como um indicador de um processo biológico normal, patogénico ou de uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica, sendo medido e avaliado de uma forma objetiva. (Ross et.al, 2005).

Proporcionam informações importantes para a tomada de decisões a nível de estabelecer a presença de alvos farmacológicos, avaliação de populações biológicas, seleção de dosagem para ensaios clínicos de fase IV, realização de análises de eficácia e/ou segurança. Também podem ser utilizados para diminuir a população de pacientes a ser tratados num ensaio clínico, utilizando técnicas que podem diminuir

significativamente o tamanho da amostra em estudo e podendo aumentar o grau de resposta na população que visa ser estudada (Ross et.al, 2005).

A maior parte dos biomarcadores são proteínas, no entanto também podem ser ácidos gordos, ou até moléculas com particularidades genéticas, podendo incluir-se o DNA e o RNA. Estes biomarcadores com características genéticas, tornam-se essenciais na identificação de doentes que poderão responder ou não a um determinado tratamento, diminuindo o risco de efeitos tóxicos e possibilitando um ajuste na dose farmacológica tendo como objetivo a otimização da eficácia e segurança (Ingelman-Sunberg, 2008).

A descoberta de novos biomarcadores, terá um impacto positivo no desenvolvimento de medicamentos e na rapidez com que estes são submetidos e analisados pela FDA. Com fármacos mais seguros, em maior número e aprovados de forma mais rápida, a saúde pública será melhorada (Goodsaid e Frueh,2007).

V) Importância dos polimorfismos genéticos na Farmacogenômica

Muitos *loci* caracterizam-se por diversos alelos relativamente comuns, possibilitando que membros de uma população de ocorrência natural se classifiquem em fenótipos claramente diferentes. Define-se então por polimorfismo genético o aparecimento de múltiplos alelos num *locus* (Thompson *et.al.*).

A grande parte destes polimorfismos não origina qualquer efeito, no entanto alguns afetam a expressão e função de proteínas, tendo como consequência fenótipos com respostas distintas aos medicamentos e que são propícios a doenças (Fontana *et.al.*;2006).

O genoma de um indivíduo tem 99.9% de similitude, diferindo apenas 0.1%, que equivale a três milhões de polimorfismos, designados de polimorfismos de único nucleótido (SNP – single nucleotide polymorphism). Os SNP's correspondem aproximadamente a 90% das variações interindividuais, algumas das quais podem estar relacionadas com as diferentes respostas dos medicamentos (Yagil e Yagil, 2002,*cit in* Fontana *et al.*; 2006). Podem ocorrer na forma de substituição, deleção ou inserção de uma base azotada. Quando este polimorfismo acontece numa região que codifica o gene, pode afetar a sequência dos aminoácidos da proteína, alterando a função da mesma. Partindo deste pressuposto, uma variação a nível da sequência das bases azotadas, pode afetar tanto a estrutura proteica, como também as suas propriedades físico-químicas (Trotta *et al.*; 2004,*cit in* Fontana, *et al.*;2006).

Devido à elevada quantidade de SNP existentes no genoma, criaram-se duas formas para determinar quais os funcionais e quais não. Uma das formas designa-se por “*comparação de um gene candidato*” (comparison of candidate gene), tendo como objetivo o reconhecimento dos genes que são responsáveis na resposta a um determinado fármaco, servindo-se da informação ou conhecimento *a priori* da via de eliminação e metabolismo de um fármaco, ou a patologia de uma doença. A outra forma denomina-se por “*desequilíbrio de ligamento*” (LD), consistindo numa análise não aleatória dos SNP de todo o genoma que se encontram a uma distância de 10 a 100 kilobases (Frías *et al*; 2007). Esta técnica tem sido utilizada com sucesso de uma forma limitada, em estudos genéticos, com o intuito de descobrir genes para doenças monogénicas, a partir de famílias com vários indivíduos afetados (McCarthy e Hilfiker, 2000).

Numa população, o reconhecimento e a caracterização de um vasto número de polimorfismos genéticos, poderá divulgar conhecimentos importantes sobre os mecanismos interindividuais e as suas divergências na resposta aos fármacos (Gouveia, 2008). Para isso é necessário um entendimento prévio sobre polimorfismos consistindo em quatro passos:

- Identificação do tipo de polimorfismo e qual a proteína afetada;
- Conhecimento acerca da existência de uma variação a nível individual e populacional para um polimorfismo específico;
- Análise da relação entre o fármaco e o polimorfismo para um dado indivíduo;
- Investigação da relação entre uma doença e o polimorfismo para um dado indivíduo.

Os polimorfismos genéticos podem gerar ou não um efeito a nível funcional da proteína. No primeiro caso este poderá ser aumentado ou diminuído, tendo a capacidade de influenciar o estado de uma doença, prognóstico ou susceptibilidade. Para além disso um polimorfismo pode ser usado como um teste de diagnóstico ou rastreio para determinadas doenças.

Por último podem afetar a dosagem do fármaco, eficácia, toxicidade, farmacocinética e farmacodinâmica (Lee, Ma e Kuo, 2010).

Sendo assim, as variações farmacogenómicas podem ser classificadas em dois grupos:

- Farmacocinéticas que surgem de polimorfismos de enzimas metabolizantes e de proteínas de transporte;

- Farmacodinâmicas que resultam de polimorfismos de alvos farmacológicos ou de algum componente na sequência de reações condutoras aos mesmos (Reis, 2005).

A determinação de SNPs permitirá a classificação da resposta terapêutica face a:

- Pacientes que tenham cessado ou mostrado menor eficácia devido a toxicidade do tratamento;
- Pacientes que apresentavam menor eficácia devido a problemas a nível do metabolismo relacionados com um SNP;
- Pacientes que apresentavam menor eficácia devido ao metabolismo incompleto do fármaco relacionado com um SNP (García-Sancho et al. 2006).

5.1) Interações de polimorfismos na farmacocinética

O perfil farmacocinético de um fármaco é determinado tendo em conta quatro principais fatores:

- O modo de como o fármaco é absorvido a partir do seu local de administração;
- O modo como ele é distribuído nos diversos compartimentos do corpo uma vez absorvido;
- A extensão e os meios pelos quais o fármaco é metabolizado no organismo;
- Forma de excreção.

A maior fonte de variabilidade farmacogenética identificada, ocorre a nível das enzimas metabolizadoras de fármacos (Zdanowicz, 2010). **(Tabela 4)**

As vias de metabolização dos fármacos classificam-se farmacologicamente por reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e reações de fase II ou conjugação (acetilação, glucuronidação e metilação) (Frías, *et al*; 2007). As primeiras, são levadas a cabo pelo sistema CYP450 no fígado e eliminam determinados grupos funcionais, tornando as moléculas mais aptas para sofrerem as reações da fase II. (Reis, 2005;Zdanowicz,2010). Estas, tem como objetivo tornar o produto da reação mais polar e solúvel na água, de forma a facilitar a sua eliminação pelos rins (Zdanowickz, 2010).

Estas fases são realizadas na maior parte das vezes por enzimas polimórficas que podem anular, diminuir ou melhorar o metabolismo dos fármacos (Zhang, 2008).

O estudo dos polimorfismos permitirá prever o comportamento dos indivíduos na metabolização dos fármacos, agrupando-os em três subgrupos diferentes: metabolizadores lentos (indivíduos que têm deficiências no metabolismo como é o caso de mutações ou deleção de ambos alelos de um gene), metabolizadores extenso (metabolismo eficiente) e metabolizadores ultra-rápidos (devendo-se à sobreexpressão do gene devido à sua amplificação).

O objetivo é adaptar a dose, evitando a sobredosagem em indivíduos com deficiências no metabolismo e doses subdosagem em metabolizadores eficientes e ultra-rápidos (Gouveia,2008; Belloso e Redal,2010).

Tabela 4: Impacto da farmacogenômica na farmacocinética de fármacos.

Exemplos do impacto da farmacogenômica na farmacocinética dos fármacos		
Gene	Fármaco afetado	Impacto clínico
CYP2C9	Varfarina	Alteração dos efeitos anticoagulantes
CYP2C19	Omeprazol	Alteração da eficácia no tratamento de <i>H.pylori</i>
CYP2D6	Anti-psicóticos	Aumento da incidência dos efeitos colaterais graves (discinesia tardia)
CYP3A4	Tacrolímus	Alteração da eficácia e toxicidade de imunossuppressores
N-acetiltransferase (NAT)	Isoniazida	Alteração da eficácia do fármaco e toxicidade
Tiopurina metiltransferase (TPMT)	Mercaptopurina	Mielossupressão fatal
Enzima de conversão da angiotensina (ECA)	Inibidores da conversão da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Alteração da eficácia e toxicidade dos IECA
P-glicoproteína	Digoxina	Alteração das concentrações plasmáticas da digoxina

Fonte: Zdanowickz, 2010

5.2) Interações de polimorfismos na farmacodinâmica

As variações farmacodinâmicas ocorrem devido a diferenças genéticas nos alvos dos fármacos, podendo acarretar efeitos indiretos nas respostas farmacológicas, não dependendo de diferenças metabólicas (Pessôa *et al*;2006; Zdanowickz, 2010). **(Tabela 5)**

A ocorrência de polimorfismos a nível dos recetores citoplasmáticos, nucleares ou de membrana já são explorados há algum tempo. À medida que os mecanismos de interação entre fármacos e recetores vão sendo estudados, verifica-se que esta interação atravessa vias complexas, onde os compostos intermédios podem ser igualmente alvos de ação farmacológica. Estes compostos acabam por afetar processos de transcrição e tradução de genes, inibindo mecanismos fisiopatológicos, que estão relacionados a diversos tipos de patologias. Os mais importantes na prática clínica são os recetores adrenérgicos β_1 e β_2 (Reis, 2005).

O tratamento para a asma é um exemplo da resposta a fármacos dependentes de polimorfismos genéticos. A ativação dos recetores β_2 adrenérgicos por agonistas seletivos, são um dos alvos no tratamento sintomático, sendo responsáveis pelo relaxamento da musculatura lisa brônquica, levando à broncodilatação. O polimorfismo genético do recetor β_2 adrenérgico (codificado pelo gene ADRB2) pode alterar a transdução do sinal desses recetores (Pessôa *et al*;2006). Outro exemplo é a nível da insuficiência cardíaca, em que foram identificados alguns polimorfismos em genes responsáveis pela decodificação dos recetores adrenérgicos, que podem ter influência na resposta terapêutica, no prognóstico ou no risco de desenvolver esta patologia (Taylor e Bristol , 2004 *cit in*. Pessôa *et al*;2006). No recetor adrenérgico β_1 , foi identificado um polimorfismo importante, verificando-se que uma mutação pontual de um aminoácido resulta numa maior dessensibilização a nível da estimulação crónica e uma maior resposta à inibição com o fármaco metoprolol, podendo ter efeitos protetores na insuficiência cardíaca crónica (Pessôa *et al*;2006).

Exemplos do impacto da farmacogenômica na farmacodinâmica dos fármacos		
Gene	Fármaco afetado	Impacto clínico
ECA	IECA	Alteração da eficácia e toxicidade dos IECA
Recetores β_2 adrenérgicos	Albuterol	Eficácia variável
Transportadores e recetores de serotonina	Fluoxetina, Clozapina	Alteração da eficácia e toxicidade do fármaco
Timidilato Síntase	Metotrexato	Alteração da capacidade de resposta das células cancerosas
5- Lipoxigenase	Zileuton	Alteração da resposta na asma
HMG-CoA redutase	Estatinas	Alteração da eficácia na redução do colesterol sérico

Tabela 5: Impacto da PG na farmacodinâmica de fármacos.

Fonte: Zdanowicz, 2010

5.3) Investigação de fármacos através de polimorfismos genéticos

Na sequência do genoma humano, foram identificados mais de 1,4 milhões de polimorfismos de único nucleótido (SNP), sendo mais de 60.000 destes responsáveis pela codificação de genes. Alguns destes SNP foram associados a modificações substanciais no metabolismo ou efeitos de fármacos, inclusive estão a ser utilizados para prever a resposta clínica (Fontana *et al*; 2006).

Num dado número de indivíduos, respostas tidas como anómalas a determinados medicamentos podem acontecer devido a particularidades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, provenientes de um polimorfismo genético. (Pessoa *et al*; 2006).

As famílias CYP2C9 e CYP2C19 (correspondentes a enzimas hepáticas), possuem um número significativo de polimorfismos de interesse clínico. A família 2C9

está envolvida no metabolismo de fármacos clinicamente interessantes, incluindo alguns com janela terapêutica estreita como é o caso da varfarina e da fenitoína. Por outro lado a 2C19 está envolvida no metabolismo de fármacos inibidores da bomba de prótons e de determinadas benzodiazepinas, tais como o diazepam (Zdanowickz, 2010).

VI) A importância da farmacogenómica na redução das Reações adversas ao medicamento

Reação adversa ao medicamento (RAM) é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no Homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doenças ou para modificações fisiológicas.” Os efeitos que ocorrem após a utilização accidental ou intencional de doses que excedem as habituais, não são considerados RAM.

As RAMs podem ser de diferentes intensidades:

Leve – Não exige tratamento específico e não leva a interrupção da medicação.

Moderada – Requer a modificação da terapêutica, sem interrupção da medicação, no entanto pode aumentar o tempo de hospitalização, obrigando a um tratamento específico.

Grave – A vida do utente é posta em risco, sendo fatal. Requer a paragem do tratamento, hospitalização ou aumento do tempo da estadia do utente no hospital.

Letal – Contribuição direta ou indireta para a morte do utente.

As RAMs são classificadas tendo por base diferentes critérios. Atualmente é aceite a proposta de Rawlins e Thompson, que as agrupa em reações do tipo A (previsíveis) e reações do tipo B (imprevisíveis).

As reações do tipo A, são o resultado da ação ou de um efeito farmacológico exacerbado, após a administração de um medicamento na dose habitual. São vulgares, farmacologicamente previsíveis podendo ocorrer em qualquer indivíduo. Apesar de ter uma elevada incidência e repercussão na população, a letalidade é baixa. Estas RAMs estão associadas a sobredosagem relativa, efeitos colaterais e secundários,

citotoxicidade, interações medicamentosas e características específicas da forma farmacêutica. Podem ser tratadas ajustando a dose ou substituindo o fármaco.

As do tipo B são caracterizadas por serem inesperadas em relação às propriedades farmacológicas do medicamento utilizado. São pouco comuns e independentes da dose administrada, sendo verificadas apenas em indivíduos suscetíveis. Abrangem reações de hipersensibilidade, idiosincrasia, intolerância e resultantes de alterações na formulação farmacêutica (decomposição da substância ativa e excipientes).

Esta classificação tem sido pouco a pouco alargada e designada por outras letras do alfabeto, abrangendo reações do tipo C (dependentes da dose e do tempo), D (tardias), E (síndromes de retirada) e F (produzem falhas terapêuticas) (Barros e Barros, 2010).

O PGH propõe novas oportunidades através da farmacogenômica. Um benefício principal da PG é a potencial redução das RAMs. Algumas destas são causadas por variações genéticas, tendo sido consideradas como inevitáveis, podendo ser agora prevenidas.

As reações adversas ao medicamento podem ser reduzidas a partir da alteração da seleção do fármaco ou dosagem em indivíduos com baixa capacidade de metabolização, devido a uma variação genética nas enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos.

Embora se aceite que a PG irá reduzir as RAMs, a importância da variabilidade genética nestas reações não foi avaliada tanto a nível sistemático como quantitativo. Os estudos que foram realizados abordavam causas não genéticas ou eventos adversos, como por exemplo erro humano ou variações genéticas específicas relacionadas com enzimas metabolizadoras, sem criar um elo de ligação às RAMs descritas na literatura.

Foram feitas várias análises onde se encontrava uma ligação direta entre variantes genéticas específicas e reações adversas a medicamento, no entanto eram estudos individuais sem serem sistematicamente combinados.

Com o objetivo de avaliar o papel da farmacogenômica na diminuição da incidência destas reações, realizou-se uma investigação, conduzindo duas revisões sistemáticas da literatura. Uma delas reportava para a análise das RAMs, e outra para estudos que relatavam alelos variantes de enzimas que metabolizavam fármacos. Os resultados obtidos destas duas avaliações foram interligados através destas enzimas

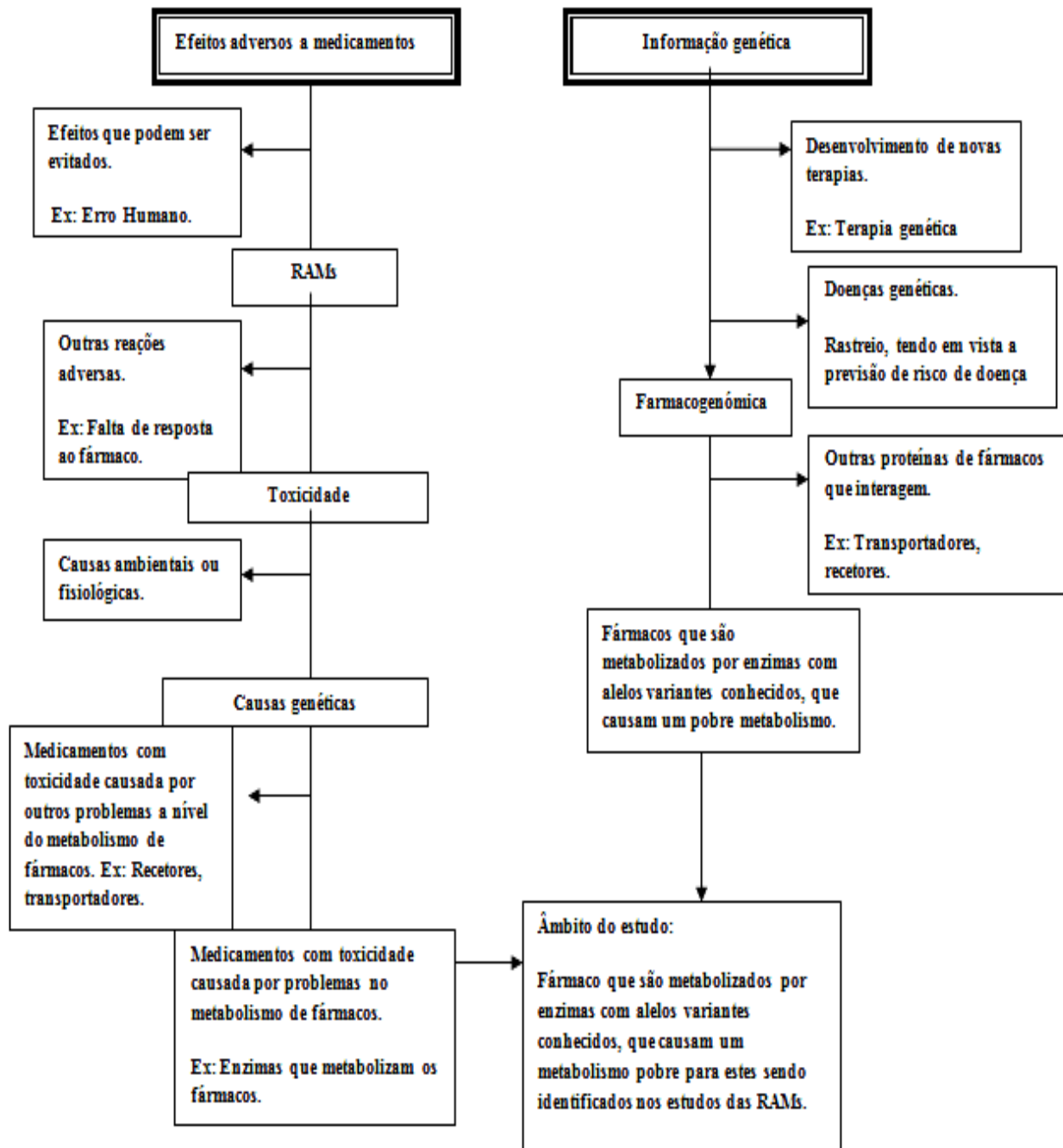
metabolizadoras, para examinar a possível contribuição da variabilidade genética. No entanto hoje em dia é difícil estimar o impacto nas RAMs.

Sendo assim delineou-se uma série de critérios, que podem ser utilizados para avaliar o impacto da farmacogenómica da redução das reações adversas ao medicamento a partir de uma perspetiva clínica e social, tendo por objetivo orientar futuras pesquisas e servindo como ponto de partida para análises mais abrangentes da eficácia de custo/benefícios da informação genética:

- Quando existe uma incidência de RAMs e utilização do fármaco substancialmente elevada, que justifiquem a utilização da informação genética.
- Prevalência de metabolizadores lentos e/ou alelos variantes é significativamente elevada para justificar o uso de informação genética. As consequências clínicas da variação genética podem fundamentar intervenções farmacogenómica, independentemente de existir uma prevalência baixa.
- As consequências das RAMs são o suficientemente graves para gerar mudanças significativas a nível clínico e na qualidade vida, ou levar a custos económicos significativos.
- Os métodos atuais para a monitorização da resposta terapêutica ou para a avaliação dos efeitos tóxicos não estão disponíveis ou são ineficazes.
- Existência de indícios suficientes que vinculem o alelo variante à resposta clínica a um fármaco.
- A realização de um ensaio, que pode detetar rapidamente e de forma relativamente barata e com segurança o alelo variante.

Este estudo teve como finalidade evidenciar de forma empírica, a utilização da informação genética tendo em vista reduzir as RAMs, uma vez que são um problema de grande importância (Phillips *et al*;2001).

Imagem 1: Esquematização do estudo realizado com o objetivo de avaliar o papel da farmacogenômica na diminuição da incidência das RAMs.



Fonte: Phillips *et al*;2001

VII) Cuidados de saúde personalizados (PHC)

7.1) Medicina Personalizada

A medicina personalizada é um termo ainda muito recente, sendo principalmente utilizado no contexto da farmacogenómica (Fierz, 2004). Depende de uma equipa de saúde multidisciplinar, focando-se na promoção da saúde e bem-estar, educação e satisfação do paciente, prevenção, deteção e tratamento da doença.

Através do entendimento genómico e molecular da patologia, tem como objetivo fulcral a otimização de estratégias preventivas e tratamentos medicamentosos, estando ainda os pacientes sãos ou nos primeiros estágios da doença.

A medicina personalizada fundamenta-se no estudo de diversas dimensões: doença, ambiente, genes, medicação, gestão de informação e o espaço conceitual da medicina personalizada.

Doença: Esta dimensão baseia-se na evolução da doença. Cada indivíduo possui diferentes sensibilidades e fatores predisponentes para esta. Estes perfis de risco pessoal, levam a medidas de prevenção individualizadas, como vacinação e planeamento de saúde personalizados (procedimentos de triagem regulares para doenças específicas que permitem um diagnóstico precoce). As características individuais influenciam a progressão da patologia e a resposta ao tratamento, a nível da eficácia do fármaco, bem como as reações adversas a medicamentos (RAM). Sendo assim a escolha e dosagem da medicação é feita a partir das características individuais do paciente.

Ambiente: Caracterização do ambiente. Análise do microrganismo infeccioso. A prevalência de um microrganismo específico e com isso risco de infeção, depende da situação epidemiológica de um dado indivíduo, fatores sazonais e geográficos, bem como o estilo de vida e comportamento sexual. Os microrganismos são caracterizados essencialmente pelo seu grau de patogenicidade e infecciosidade. A sensibilidade do microrganismo infetante para o medicamento utilizado para tratar o paciente, é determinante para a medicina personalizada.

Genes: Consiste na caracterização a nível molecular e de mecanismos subjacentes a características do indivíduo e do microrganismo. Estas são definidas pelo genoma pessoal e microbiano, expressão a nível do RNAm, proteínas e células. Nesta

dimensão pode-se distinguir biomarcadores moleculares (tais como características genéticas, polimorfismos de único nucleótido (SNPs) e haplótipos) e dinâmicos (dependentes de fatores ambientais, tais como RNAm, proteínas e interação a nível celular).

Medicação: Esta dimensão refere o desenvolvimento dos fármacos. Estudos farmacogenômicos irão permitir o aperfeiçoamento de agentes terapêuticos destinados a determinados subgrupos numa população. A variação genética a nível dos alvos farmacológicos não tem apenas um efeito importante na eficácia, a sua análise também influencia a descoberta de novos fármacos. Para além dos alvos farmacológicos, os polimorfismos genéticos podem afetar a resposta dos fármacos a vários níveis.

Assistência Médica: Consiste na individualização de todo o processo dos cuidados de saúde: aconselhamento genético, educação do paciente, avaliação do perfil de risco, tomada de decisão médica, monitorização do tratamento (vigilância do cumprimento da terapia e medição do nível de fármacos), questões a nível de privacidade, capacidade do paciente e regulatórias.

Gestão de informação: Este ponto aborda a gestão da informação a nível dos cuidados de saúde. Existem dois tipos informação distintos, uma que diz respeito ao paciente e outra que abrange o conhecimento, sendo o objetivo da medicina personalizada fazer a ligação e agir sobre elas (Fierz,2004).

7.2) Iniciativa dos Cuidados de saúde personalizados

Em 2006, o que então era secretário do Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Michael O. Leavitt, descobriu uma oportunidade de avançar com um novo tipo de assistência médica: PHC. Descreveu-os como sendo a combinação de avanços científicos do genoma humano com sistemas informáticos tendo a capacidade de trocar e gerir dados. Consciente de que esta abordagem exigiria uma nova maneira de pensar, Leavitt reuniu um grupo de trabalho tendo como objetivo tratar várias áreas: tecnologia da informação de saúde (HIT), bases científicas, orientações regulamentares e tradução para a prática clínica (Owen, 2011).

A inclusão da informação genética/ genómica em registos eletrónicos de saúde devem informar acerca da determinação do risco de doença, fármaco e dosagem apropriada para evitar reações adversas e seleção do tratamento mais efetivo. As tecnologias genómicas têm cada vez mais impacto a nível da HIT, em registos de saúde

eletrônicos (EHRs), desenvolvidos no âmbito do sistema e indicadores pessoais de saúde (PHR). Estes registos incluem elementos da história de saúde da família e composição genética/genômica de um indivíduo (Glaser *et al.*;2008).

A tecnologia de informação em saúde (HIT), inclui esforços para a formação de EHRs seguros que protegem a privacidade do utente e para a criação de dados genéticos e metabólicos, utilizados na pesquisa de fármacos e na tomada de decisões clínicas.

Outra área prioritária para esta iniciativa é, melhorar a compreensão científica da interação entre a genética, doenças, estilo de vida e meio ambiente. A compreensão da disposição genética e molecular das doenças e condições crónicas, facultam ferramentas necessárias para prever quais os indivíduos que podem manifestar uma determinada doença e condição. Com isto pacientes e profissionais de saúde serão capazes de tomar iniciativas, tendo em vista a adoção de medidas para a prevenção do aparecimento da patologia (Owen, 2011).

7.3) O papel do farmacêutico na terapia medicamentosa personalizada

A farmacogenómica ou seja, o uso da informação genética para prever a resposta de um indivíduo a um fármaco, irá desempenhar um papel importante a nível do desenvolvimento de medicamentos e decisões de tratamento clínico.

Os farmacêuticos podem desempenhar um papel importante na aplicação da farmacogenómica a nível clínico, visando o melhoramento da qualidade e segurança dos cuidados de saúde, através da gestão terapêutica medicamentosa (MTM) . Este serviço otimiza os resultados terapêuticos dos utentes, pois é feita uma análise e avaliação da terapia completa de medicamentos para cada indivíduo. Ao reunir peças chave de informação (como por exemplo, todos os medicamentos que o utente toma, incluindo suplementos),estes profissionais de saúde podem avaliar potenciais interações, recomendar terapias alternativas com o intuito de reduzir a medicação e efeitos adversos relacionados. Desta maneira há uma melhoria no atendimento global e nos resultados do tratamento. Como afirmou o ex-secretário dos Serviços Humanos e de Saúde (HHS) Leavitt, “Os farmacêuticos têm estado sempre na linha da frente para orientar os consumidores acerca de como usar adequadamente os produtos médicos. Com a chegada da farmacogenómica e de cuidados cada vez mais individualizados, os farmacêuticos vão continuar a ter um papel importante na melhoria da qualidade e segurança dos utentes.”

Na relação médico utente, um novo modelo será necessário para o aconselhamento sobre resultados farmacogenômicos. Sendo assim os farmacêuticos cedem os seus conhecimentos, tendo em vista planejar e melhorar o tratamento farmacológico.

Devido à sua formação específica para fármacos, estes profissionais de saúde, trabalham em conjunto com médicos e laboratórios, revendo todos os medicamentos prescritos bem como os dados genómicos de um indivíduo. Como parte integrante de uma equipa colaborativa de saúde, os farmacêuticos podem otimizar a escolha do medicamento e dosagem. Caso seja necessário, também têm a capacidade de sugerir alternativas para maximizar os resultados das terapias (Owen, 2011).

Atualmente, os farmacêuticos desempenham inúmeras funções a nível de cuidados de saúde, incluindo a educação do utente, seleção e monitorização de tratamentos individualizados com fármacos, garantindo a sua utilização de forma segura e adequada. Neste contexto, encontram-se numa posição única no sistema de saúde para ensinar, não só os utentes como também outros profissionais no âmbito da saúde sobre a interpretação e aplicação de resultados dos testes de farmacogenética (El-Ibiary, Christine Cheng, e Alldredge, 2008).

VIII) Testes farmacogenómicos

Os testes farmacogenómicos realizam-se com o intuito de testar a sensibilidade de um indivíduo a um dado tratamento.

O primeiro teste a ser aprovado pela FDA foi o “Amplchip CYP450 test” da “Roche diagnostics”, que analisava polimorfismos do CYP2D6 e CYP2C19.

Estes testes podem revelar se o paciente é um metabolizador lento ou ultrarápido, sendo que o resultado permitirá ao profissional de saúde ajustar a dose caso seja necessário, para várias classes de fármacos (betabloqueadores, antipsicóticos, opiáceos anticonvulsivantes). Por outro lado poderá determinar-se quais os indivíduos que necessitam de um fármaco mais específico para o seu tratamento (Lee et al., 2010).

Ao contrário da tradicional monitorização terapêutica (TDM), que não é aplicada até que o fármaco seja administrado ao paciente, os testes farmacogenómicos podem ser realizados antes do tratamento, diminuindo erros e tentativas ou até mesmo exclusão de alguns fármacos.

A TDM e a farmacogenómica clínica poderão desempenhar funções complementares na MTM dos pacientes, com o objetivo de obter resultados positivos (Crews et al., 2012).

8.1) Testes farmacogenómicos a nível do tratamento oncológico

Um ramo onde a farmacogenómica poderá intervir de um modo bastante positivo é sem margem para erros o tratamento para o cancro.

Os objetivos principais da oncologia visam a prevenção, deteção e tratamento desta patologia. Para que estes sejam cumpridos é necessário a compreensão do cancro como consequência fenotípica de uma genética somática adquirida, alterações genómicas e epigenéticas em células cancerosas. A genómica do cancro tem um grande potencial para informar acerca do prognóstico da doença na sua fase inicial (Chin *et al.*;2011).

Os tratamentos oncológicos, empregam fármacos com uma janela terapêutica bastante estreita, isto significa que o mínimo erro poderá implicar situações difíceis para o doente (Gouveia, 2008).

Grandes avanços nesta terapia têm resultado da recente revolução nas intervenções médicas. No entanto, a eficácia e toxicidade de agentes quimioterápicos, dependem significativamente da heterogeneidade populacional. Para prever a eficácia ou a toxicidade do fármaco, recorre-se a testes genéticos, obtidos a partir de uma amostra biológica de fácil acesso do doente (tumor primário ou sangue periférico).

Embora muitas variáveis clínicas tenham sido associadas com a resposta ao fármaco, (idade, sexo, dieta, função do órgão, tumor) as diferenças genéticas podem ter um grande impacto sobre o resultado do tratamento. As enzimas metabólicas e os alvos celulares, contêm polimorfismos genéticos para a maior parte dos agentes quimioterápicos. Determinar quais os polimorfismos que são relevantes para prever a resposta do indivíduo à quimioterapia, constitui um grande desafio (Watters *et al.*;2003).

Sendo assim, a investigação do cancro foca-se essencialmente no estudo farmacogenómico, visando a oferta de uma terapêutica individualizada com base nas diferentes alterações genéticas, polimorfismos, mutações ou aumento das funções de genes. Um melhor conhecimento dos mecanismos moleculares que se encontram implicados na carcinogénese, originou um rápido desenvolvimento de novos agentes antineoplásicos. Estes podem inibir especificamente vias e moléculas alvo nas células

tumorais que estão implicadas no crescimento tumoral, progressão, apoptose, angiogénese e metástase. Os avanços na farmacogenómica deram lugar à descoberta de biomarcadores preditivos de resposta, com a consequente identificação de doentes com mais probabilidade de responder a um determinado agente terapêutico. Contudo, embora muitos destes novos fármacos tenham aportado grandes avanços e hoje em dia podem considerar-se tratamento padrão, ainda existem frequentes falhas. Isto implicará um melhor conhecimento destes novos alvos terapêuticos e identificação de novos marcadores que possam ser usados como indicadores de resposta e toxicidade (Campelo *et al*; 2008). O ponto fulcral desta pesquisa é a realização de um prognóstico farmacogenómico, da resposta do fármaco com base no perfil genético de cada indivíduo (Watters *et al*;2003).

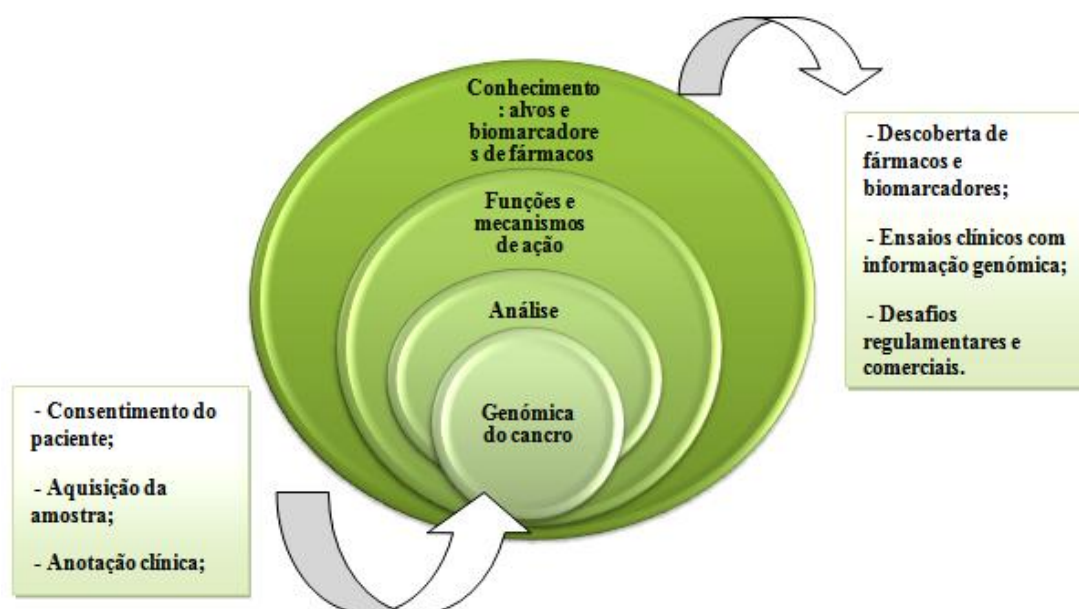
Com base no exposto, caso se queira explorar a genómica do cancro com vista a desenvolver terapias específicas e biomarcadores informativos, várias barreiras terão de ser superadas, científicas ou não.

A informação que se obtém a partir do genoma do cancro, mudou o panorama da pesquisa desta patologia, alterando a investigação experimental. Inicialmente, levou a perceções que apresentaram alguma importância na condução de avanços terapêuticos.

No entanto, grande parte deste conhecimento genómico, aplicado na prática da medicina, permanece ainda por desvendar.

Cientificamente, a tradução da ciência para a medicina personalizada é lenta, decorrendo a partir de um conjunto incompleto de alterações genómicas no cancro, consistindo numa compreensão básica da transdução de sinal e consequências biológicas de tais modificações (Chin, *et al*;2011).

Imagem 2: Alguns dos principais obstáculos regulamentares, científicos e logísticos, incluindo a aquisição de amostras e consentimento do paciente (para o desenvolvimento de dados e análises computacionais) e estudos funcionais (para o desenvolvimento clínico e comercial). Diagrama de Venn demonstrando os principais desafios científicos e as suas interdependências.



Fonte: Chin, *et al*;2011

8.1.1) Leucemia linfoblástica aguda – Tiopurinas

As tiopurinas são fármacos utilizados no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (ALL), metabolizadas pela tiopurina-metil-transferase (TPMT). A atividade desta enzima determina a eficácia e a toxicidade destes fármacos (Gouveia,2008). São uma família de fármacos que incluem a mercaptopurina (componente da terapia de manutenção diária da ALL infantil), tioguanina (utilizada no tratamento da leucemia mieloblástica aguda) e azatioprina (é um imunossupressor que atualmente é utilizado em doenças reumáticas e distúrbios dermatológicos) (Watters e McLeod, 2003).

Diversos fatores afetam a resposta do fármaco incluindo, polimorfismos e variações no DNA, diferenças a nível da expressão de genes, sexo, etnia e interações farmacológicas (Fridley *et al*;2012).O principal mecanismo citotóxico destes agentes é a incorporação de nucleótidos tioguanina (TGN) no DNA (Watters e McLeod, 2003).

As tiopurinas são pró-fármacos inativos que requerem a metabolização da TGN, para formar metabolitos farmacologicamente ativos, seguido da incorporação no DNA para exercer os efeitos anti-tumorais e anti-inflamatórios (Fridley *et al*;2012).

A ativação é catalisada por inúmeras enzimas, sendo uma delas a hipoxantina fosforibosil transferase (HPRT). Por outro lado também podem sofrer inativação, por oxidação pela xantina oxidase (XO), ou através de metilação pela tiopurina metiltransferase (TPMT).

Os polimorfismos da TPMT estão associados com a eficácia terapêutica e toxicidade da mercaptopurina. A atividade desta enzima é altamente variável e polimórfica em populações que foram estudadas até a data. Aproximadamente 90% dos indivíduos têm atividade elevada, 10% tem uma atividade intermédia e 0.3% apresentam baixa ou nenhuma atividade enzimal. Foram identificados oito alelos TPMT em que três deles (TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C), eram responsáveis de aproximadamente 95% dos casos de atividade enzimática intermédia ou baixa. Esta diminuição estava relacionada com o aumento da proteólise de proteínas mutantes. Indivíduos que sejam heterozigóticos para estes alelos apresentam uma atividade intermédia, enquanto que homozigóticos e heterozigóticos compostos (TPMT*2/3A, TPMT*2/TPMT*3C, TPMT *3A/3C) são TPMT deficiente.

Vários estudos demonstram que indivíduos com níveis baixos de TPMT, correm um risco elevado de desenvolver toxicidade hematopoiética grave caso sejam tratados com doses convencionais de tiopurinas (Watters e McLeod, 2003).

No St.Jude Children's Research Hospital, nos Estados Unidos, foi desenvolvido um teste genético que predetermina os níveis de atividade da TPMT, tendo por base a variação alélica deste gene (Evans,2004).

Uma vez conhecida a função desta enzima no metabolismo das tiopurinas e os fatores genéticos que estão ligados à inativação desses fármacos, aconselha-se pacientes que possuam dois alelos não funcionais a receber de 6 a 10% da dose padrão, enquanto heterozigóticos poderão iniciar o seu tratamento com a dose padrão, podendo esta ser ajustada ao longo deste (Metzger, Souza-Costa e Tanus-Santos, 2006).

8.1.2) Cancro de mama

HER2 (receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano), quando expresso em quantidades normais tem uma função muito importante a nível do

crescimento das células epiteliais. O gene HER2, responsável pela produção da proteína HER2 é um proto-oncogene. A sobreexpressão desta proteína, a amplificação do gene, ou ambos estão relacionados com um mau prognóstico (formação de metástases, crescimento do tumor e resistência aos agentes quimioterápicos), ocorrendo em cerca de 15 a 25% dos cancros de mama.

O Trastuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado que combate a sobreexpressão de HER2, bloqueando o recetor deste gene podendo ser administrado sozinho ou em combinação com quimioterapia.

A farmacogenómica tem um papel importante na predeterminação da expressão de recetores HER2, pois este fármaco apenas é eficaz em tumores que sobreexpressam este gene. O objetivo desta predeterminação é uma otimização da terapêutica, utilizando o fármaco de um modo racional (Gouveia,2008; Piccart-Gebhart *et.al.*2005).

Foi desenvolvido recentemente um teste genético *MammaPrint®*, cujo kit é comercializado e reconhecido pela FDA desde 2007. Este prevê o modo de resposta do cancro face a terapêutica preventiva, tendo em vista evitar o aparecimento de metástases (Gouveia,2008).

Um resultado de baixo risco, significa que existe 10% de probabilidade de que o cancro reincida num espaço de tempo de 10 anos, sem qualquer tipo de tratamento adicional após cirurgia. Com terapia hormonal, este risco pode ser diminuído a 5%. Por outro lado, um resultado de alto risco, significa que existe 29% de que o cancro reincida num espaço de tempo de 10 anos, sem qualquer tratamento adicional após cirurgia.

O *MammaPrint®* ser utilizado em mulheres mais velhas, no entanto foi inicialmente concebido para a identificação de doentes mais jovens com cancro de mama, a fim de esquivar a quimioterapia adjuvante (Kunz,2011).

Este teste foi realizado através de um mapeamento genético de tumores de mama, sendo analisadas 15 mil mulheres europeias e americanas, em vários estádios da doença.

Foram isolados os 70 genes mais frequentes relacionados com o cancro de mama, criando-se uma base de dados contendo informações sobre o comportamento desses genes na evolução de tumores.

O *MammaPrint®* só pode ser utilizado em cancros que estejam no estágio I ou II, com massa tumoral igual ou inferior a 5 cm, ausência de nódulos linfáticos ativos e sem nenhuma limitação no tratamento (Agendia,2013).

Este teste inovador poderá auxiliar tanto médicos como doentes na decisão de evitar o uso de quimioterapia e os seus efeitos colaterais, após remoção do tumor (Gouveia,2008).

8.2) Testes farmacogenômicos a nível do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV é um vírus que tem a particularidade de apenas infectar seres humanos. As células que são responsáveis pelo combate de infeções e doenças, designadas de linfócitos T CD4⁺, são destruídas tornando o sistema imunitário debilitado.

O Abacavir é um inibidor da guanosina transcriptase reversa. É um fármaco que possui atividade contra a infeção causada por HIV, disponível para utilizar uma vez ao dia em combinação com outros agentes antirretrovirais (Mallal et al. 2008). Na maior parte dos casos é bem tolerado pelos pacientes, contudo cerca de 5-8% dos indivíduos apresentam hipersensibilidade. Os principais sintomas incluem, febre, cansaço, rash cutâneo, tosse, sintomatologia gastrointestinal e dispneia (Ritchie,2012).

O conhecimento destes fármacos a nível farmacodinâmico e farmacocinético está a aumentar, tornando a terapêutica antirretroviral uma possível aspirante à utilização da farmacogenômica (Mallal et al. 2008).

O objetivo de testes farmacogenômicos em HIV, compreende a identificação de fatores genéticos relacionados com a disponibilidade do fármaco no organismo em casos de inexistência de resposta terapêutica ou reação adversa (Ma et al.,2007).

No ano 2002, foi identificado o polimorfismo do gene HLA-B*5701 sendo responsável pelas reações de hipersensibilidade ao abacavir. Esta descoberta levou à realização de genotipagem de pacientes, antes de receberem o tratamento tendo em vista a minimização da hipersensibilidade associada a este fármaco.

Um dos estudos mais importantes na área do HIV é o *Predict-1*. Este estudo é duplamente cego, randomizado e prospetivo, tendo sido projetado para identificar o polimorfismo HLA-B*5701 em indivíduos que estejam a ser tratados com o abacavir.

O *Predict-1* é um teste muito importante a nível da farmacogenômica, uma vez que é muito específico e sensível, possibilitando a minimização de possíveis efeitos adversos graves, implementando uma terapêutica individualizada mais efetiva (Mallal, et al.,2008;Russo et al.,2011).

8.3) Aplicação de Testes farmacogenômicos em Farmácia Comunitária

Em 2011, a “American Association Pharmaceutical” (AAP), divulgou a importância da integração da farmacogenômica / genética na MTM, tendo como objetivo otimizar a farmacoterapia do utente (O'Connor *et.al*;2012).

A monitorização terapêutica é um papel bem desempenhado pelos farmacêuticos (Crews *et al*;2011). Realizam constantemente exames sobre perfis de medicação do utente para avaliar, interações medicamentosas e adequação da terapia.

É de esperar que, quando se obtém uma prescrição numa farmácia, o fármaco dispensado seja eficaz, tendo efeitos secundários mínimos.

A personalização terapêutica, tendo por base o perfil genético do utente, é um mecanismo que poderá ajudar a incrementar a eficácia e diminuir as preocupações com o fármaco.

Alguns farmacêuticos comunitários já começaram a realizar testes farmacogenéticos, com o objetivo de aumentar o acesso à informação, que é utilizada na terapia e monitorização farmacológica. Embora haja à disposição estes testes, muitos utentes que podem beneficiar da farmacogenética não estão a recebê-los, visto haver diversos entraves na sua utilização nomeadamente: educação médica e do utente, seguros, dados limitados dos resultados e acesso aos testes. Em 2010 a FDA, considerou ilegal a venda destes testes, uma vez que se verificaram imprecisões nos resultados obtidos. Apesar da decisão da FDA, a procura dos testes farmacogenéticos tem vindo a aumentar (O'Connor *et al*;2012). Os farmacêuticos podem superar alguns dos entraves referidos, pois encontram-se numa posição de facilitar o acesso a estes testes, auxiliar a educação médica e do utente. Para além disso, como os serviços clínicos são uma área de rápido desenvolvimento em farmácia comunitária, os farmacêuticos comunitários poderão ser úteis para a pesquisa e análise, da viabilidade e eficácia de uma terapia personalizada neste ambiente (O'Connor *et al*;2012).

Com os avanços da genómica, a FDA terá que se envolver mais na revisão e aprovação dos testes farmacogenéticos, relacionados ao uso clínico de medicamentos que se encontram em farmácias comunitárias. Segundo a ACCP (American College of Clinical Pharmacy), num futuro não muito longínquo, cerca de 25% dos fármacos aprovados pela FDA terá nas suas bulas informações farmacogenéticas (Zdanowicz, 2010).

8.3.1) Implementação de testes farmacogenómicos em Farmácia Comunitária

Em farmácia comunitária existe uma vasta gama de serviços prestados, tais como, a determinação de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol, triglicédeos e ácido úrico).

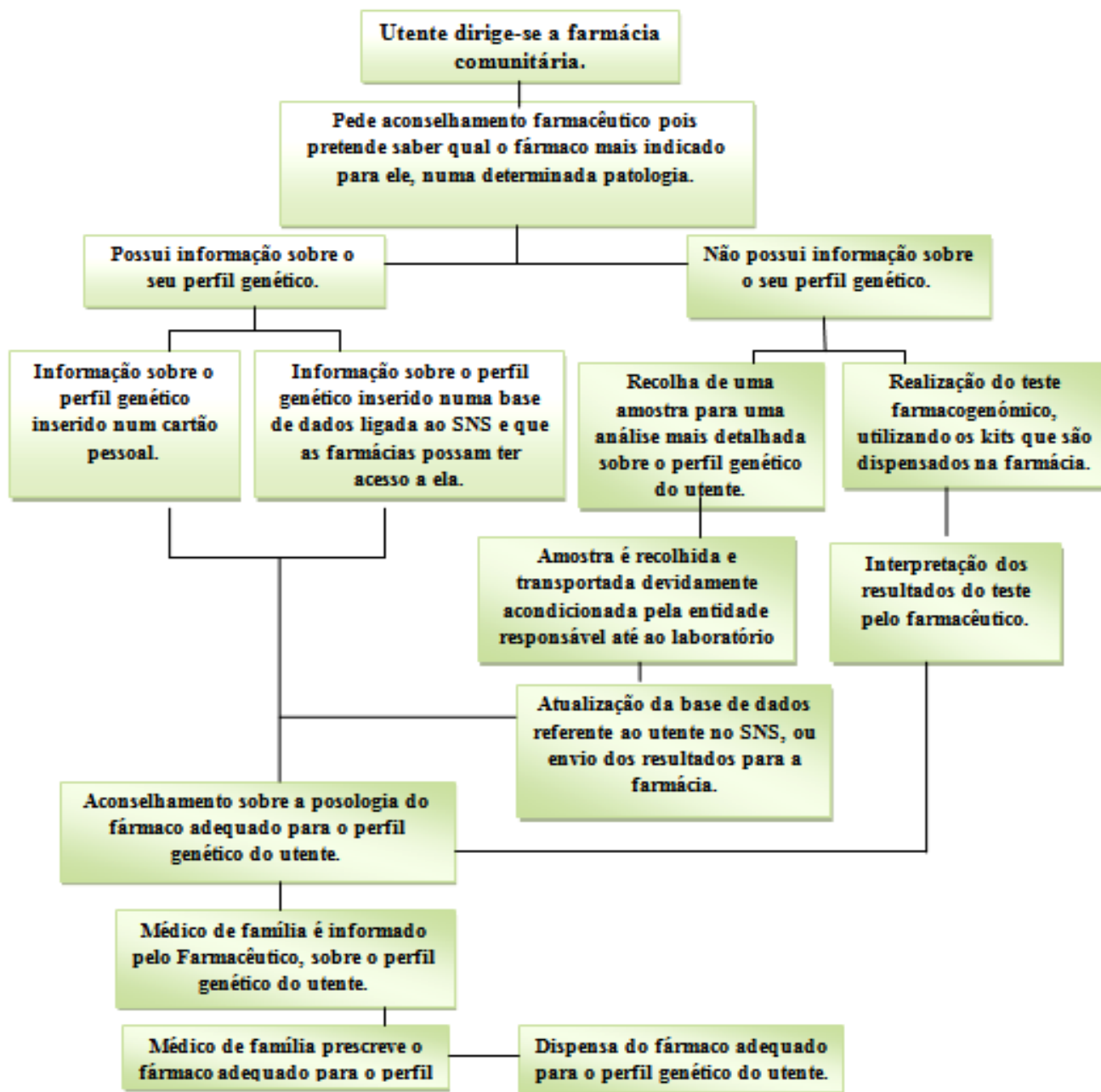
Semelhante a estes serviços de saúde, porque não viabilizar testes farmacogenómicos, com o intuito de se traçar para cada utente o seu perfil genético e podendo assim realizar um atendimento mais personalizado? Com a realização destes pretende-se identificar os principais polimorfismos genéticos que interferem na farmacodinâmica e farmacocinética do fármaco.

Os testes farmacogenómicos já são realizados em vários países, no entanto em Portugal esta prática ainda não funciona.

Este tipo de serviços requer a parceria com a indústria farmacêutica que disponibilizem kits para venda nas farmácias, laboratório caso o utente queira uma análise mais detalhada do seu perfil genético e uma entidade responsável pela recolha das amostras na farmácia.

Cada utente possuiria um cartão magnético personalizado, constando o seu perfil genético detalhado. Esta técnica facilitaria a prescrição e a dispensa de fármacos, pois não seria necessário o médico recorrer à chamada “tentativa empírica”.

8.3.1.1) Proposta de uma Guideline em farmácia comunitária em Portugal.



8.3.2) Possibilidade de um caso clínico em Farmácia Comunitária, utilizando como exemplo o medicamento “Varfine”

8.3.2.1) Polimorfismos relevantes na terapêutica com a Varfarina

A varfarina é um anticoagulante muito utilizado para o tratamento e prevenção do tromboembolismo venoso (Padgett *et al.*;2011). O efeito adverso mais comum, é o sangramento e ocorre entre 6% a 39% dos pacientes tratados, sendo verificado mais usualmente no início do tratamento(El-Ibiary *et al.*;2008). Posto isto, este fármaco apresenta dois desafios na sua administração:

- Nos primeiros meses de terapêutica, deverá ser feita a estabilização da dose de maneira efetiva e segura;
- A manutenção e monitorização da dose deverá ser feita dependendo de alterações inerentes ao paciente (peso, dieta, doenças e terapêuticas concomitantes (Rieder, et al.,2005).

A sua metabolização é devida ao complexo enzimático citocromo P450 (CYP450), mais precisamente pelo CYP2C9. Os genes que codificam este complexo (CYP2C9) tem vindo a ser muito estudados, uma vez que apresentam alelos variantes, expressados em diferentes populações. A expressão destes, principalmente CYP2C9 *2 e CYP2C9*3, podem afetar a taxa de metabolismo de vários fármacos, como acontece com a varfarina. Quando comparados com homozigóticos para o alelo comum (CYP2C9*1), que corresponde a uma terapêutica dita normal, indivíduos com uma cópia do alelo 2 do CYP2C9*2 necessitavam de uma dose 20% mais baixa, enquanto que para indivíduos com uma cópia do alelo 3 do CYP2C9*3 necessitavam de uma dose 34% mais baixa. Em pacientes que eram homozigóticos ou heterozigóticos para os alelos CYP2C9*2 e/ou CYP2C9*3,verificava-se uma diminuição drástica da dose, cerca de 60% a 75%. Para além disso, o risco de desenvolver eventos hemorrágicos graves era maior. Com base em algumas destas informações a FDA, aprovou recentemente a prescrição da varfarina tendo como suporte, resultados relacionados com variações genéticas. Com isto pretende-se, melhorar os regimes de dosagem inicial, para obter um tratamento mais eficaz e diminuir os efeitos adversos. Estudos adicionais, demonstram que os polimorfismos do CYP2C9, não são os únicos que determinam a variação na

resposta à varfarina, a variabilidade genética da proteína alvo também pode ter influência (El-Ibiary *et al.*;2008).

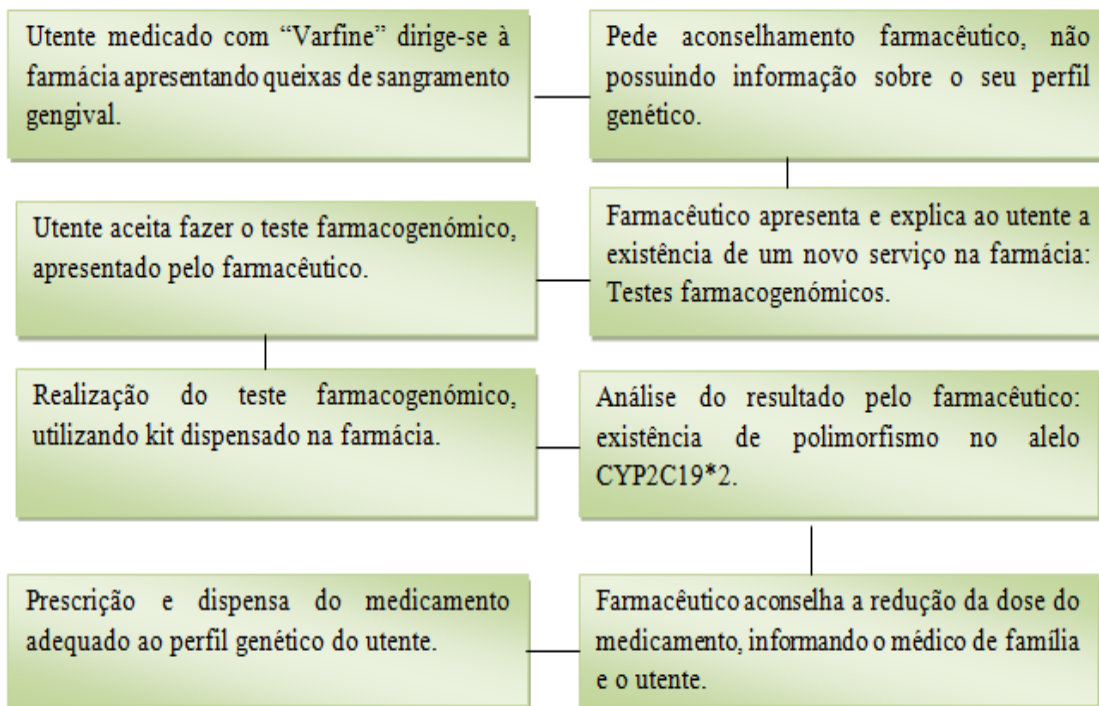
A ação deste anticoagulante deve-se à inibição da vitamina-k-redutase e da vitamina-k-epóxido-redutase (enzimas envolvida na regeneração da vitamina K, que é um co-fator essencial para a síntese de fatores de coagulação pelo fígado). Foram identificados vários SNPs no gene da vitamina K epóxido redutase (VKOR), implicando uma diminuição na ação da varfarina, levando ao aparecimento de pacientes resistentes a este anticoagulante (Zdanowickz, 2010). Os polimorfismos VKORC1 1173 C>T e o VKORC1 -1639 G>A, poderão ser os responsáveis pelo desenvolvimento do mecanismo farmacodinâmico de resistência à varfarina (Lee *et al.*,2010). No entanto a sua resposta é altamente variável, podendo ser significativamente diferente de indivíduo para indivíduo (Zdanowickz, 2010).

A variabilidade resultante da presença ou não destes polimorfismos, adicionando fatores como a idade, sexo, etnia, peso corporal, dieta, terapêutica concomitante, entre outros, tornam a utilização deste fármaco um desafio constante, sendo indispensável a sua monitorização. (Rieder, *et al.*, 2005, Flockhart, *et al.*, 2008; McDonnell, 2007), A identificação dos polimorfismos acima mencionados poderão ser uma mais-valia para definir a dose terapêutica do doente avaliado, tentando diminuir as complicações hemorrágicas e/ou trombóticas obtidas por sobre ou subdosagem, respetivamente.

Tal como foi acima referido, um dos principais efeitos adversos da varfarina (Varfine) é o sangramento. Têm-se ponderado que a informação proveniente da farmacogenômica, será uma mais valia na otimização de doses e na minimização de efeitos adversos.

Neste contexto segue-se um possível caso clínico, implementando a PG em farmácia comunitária. **(Imagem 3)**

Imagem 3: Aplicação de um teste farmacogenômico a nível de Farmácia Comunitária, utilizando como exemplo o anticoagulante, “Varfine”.



IX) Investigação por questionário

9.1) Objetivos

O ponto fulcral deste estudo é identificar o conhecimento de estudantes universitários sobre a farmacogenômica, propondo-se responder aos objetivos abaixo referidos, tendo em conta o curso, género e idade:

- Determinar o conhecimento de estudantes universitários, sobre conceitos gerais de genética;
- Verificar o grau de importância que os estudantes dão a estudos de hereditariedade para o despiste de doenças transmitidas geneticamente;
- Averiguar se acham relevante a realização de terapêuticas individualizadas, tendo como finalidade o tratamento de determinadas doenças;
- O que pensam do papel do farmacêutico a nível desta área;
- Analisar a perceção dos estudantes acerca dos problemas éticos da farmacogenômica.

9.2) Materiais e métodos

Realizou-se este pequeno questionário contendo doze perguntas diretas e de fácil compreensão, para conhecer a opinião e conhecimento dos estudantes universitários face a farmacogenômica. Este é um instrumento que visa recolher dados reais qualitativos e quantitativos. É essencial que a elaboração do questionário seja rigorosa, passando por um processo de criatividade e planificação (Hill, M. e Hill, A. 2009).

Os dados recolhidos ao longo do estudo foram registados e tratados, utilizando o programa informático *Statistical Pachage for Social Sciences* (SPSS), versão 19.

9.3) Amostra

Uma vez que o inquérito foi realizado pela internet através da aplicação “Google docs”, obtiveram-se 141 respostas de alunos de diversos cursos. No entanto foram apenas validadas 126 respostas, de seis cursos sendo que três deles estavam ligados diretamente à área de saúde (medicina; medicina dentária e ciências farmacêuticas) e os outros três não (engenharia do ambiente; bioengenharia e psicologia). As idades dos alunos que responderam a este inquérito estavam compreendidas entres os 21 – 25 anos.

Tabela 6: Número de alunos que responderam ao inquérito, discriminado por curso e sexo.

Curso	Sexo		Total
	Feminino n (%)	Masculino n (%)	
Engenharia do Ambiente	10 (50%)	10 (50%)	20 (16%)
Ciências Farmacêuticas	22 (79%)	6 (21%)	28 (22%)
Medicina	21 (68%)	10 (32%)	31 (25%)
Medicina Dentária	7 (50%)	7 (50%)	14 (11%)
Psicologia	7 (54%)	6 (46%)	13 (10%)
Bioengenharia	11 (55%)	9 (45%)	20 (16%)
Total	78 (62%)	48 (38%)	126 (100%)

9.4) Discussão de resultados

1. Estudo sobre a hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente.

Cada indivíduo recebe uma herança genética que irá ser responsável pela expressão de determinadas características.

A análise do cariótipo, proteínas e DNA são métodos, que permitem averiguar a existência de anomalias cromossômicas, genéticas, relações de paternidade e de parentesco entre indivíduos.

Um dos métodos clássicos, que ainda continua a ser uma importante fonte de informação para os investigadores, são as chamadas árvores genealógicas, diagramas que permitem acompanhar a transmissão de algumas características genéticas de uma determinada família ao longo de várias gerações.

A **tabela 7** mostra o grau de importância que os alunos universitários dão a estudos sobre a hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente. Verificou-se que a maior parte dos alunos acham muito importante a realização destes estudos. Apenas 3 alunos consideraram nada importante, nomeadamente dos cursos de Medicina (1) e de Bioengenharia (2).

Tabela 7: Grau de importância que os alunos universitários dão a estudos sobre a hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente.

O que pensa sobre o estudo da hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente?		Nada importante	Pouco importante	Muito importante	n (%)
Engenharia do Ambiente	0 (0%)	0 (0%)	6 (30%)	14 (70%)	
Ciências Farmacêuticas	0 (0%)	0 (0%)	3 (11%)	25 (89%)	
Medicina	1 (3%)	1 (3%)	9 (29%)	20 (65%)	
Medicina Dentária	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (100%)	
Psicologia	0 (0%)	0 (0%)	2 (15%)	11 (85%)	
Bioengenharia	2 (5%)	0 (0%)	5 (25%)	14 (70%)	

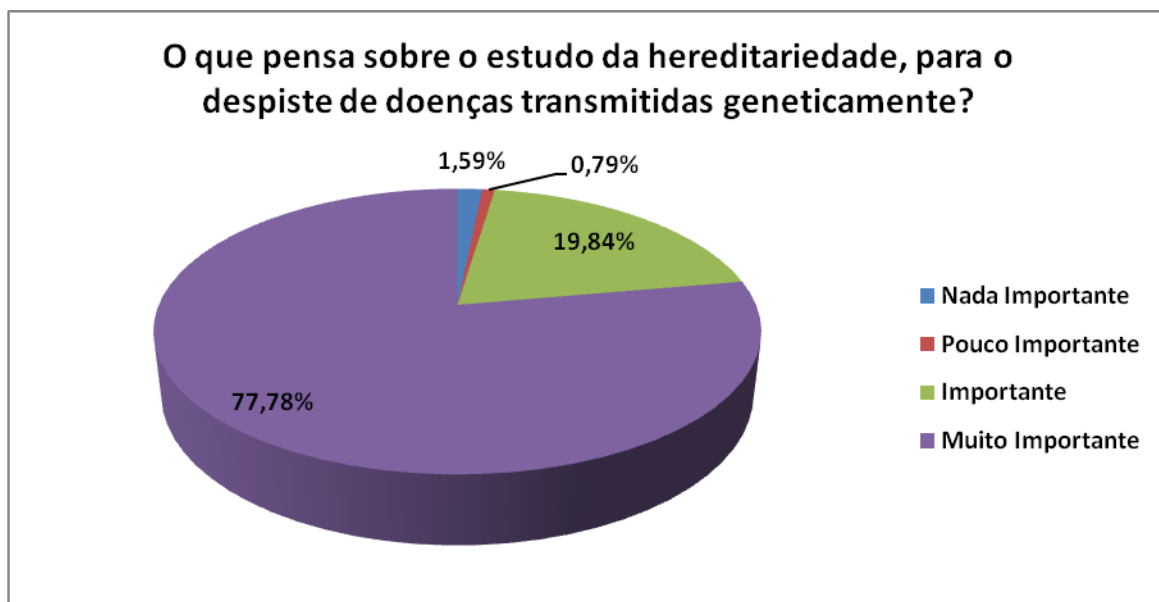


Figura 1: Percentagem de respostas para a pergunta número 4 do inquérito em anexo 1.

2. Utilidade no traçamento de um perfil genómico de um indivíduo, com o intuito de analisar e avaliar a suscetibilidade a doenças e a resposta a determinados fármacos.

Na **tabela 8** pode-se verificar a maior parte dos cursos acha pertinente traçar o perfil genómico de um indivíduo, para analisar e avaliar a suscetibilidade a doenças e a resposta a determinados fármacos.

Apenas 2 alunos de Medicina e 1 de Psicologia, pensam o contrário.

Tabela 8: Será alguma utilidade traçar o perfil genômico de um indivíduo, com um intuito de analisar e avaliar a susceptibilidade a doenças e a resposta a determinados fármacos?

	Sim n (%)	Não n (%)
Engenharia do Ambiente	20 (100%)	0 (0%)
Ciências Farmacêuticas	28 (100%)	0 (0%)
Medicina	29 (94%)	2 (6%)
Medicina Dentária	14 (100%)	0 (0%)
Psicologia	12 (92%)	1 (8%)
Bioengenharia	20 (100%)	0 (0%)

3. Terapêuticas individualizadas e estudo de novos fármacos.

À pergunta “Será que a resposta farmacológica é igual em todos os indivíduos, quando se é administrado um mesmo tratamento?”, todos os alunos universitários inquiridos, responderam de forma unanime “NÃO”.

A partir daqui seria pertinente questioná-los acerca da realização de terapêuticas individualizadas em determinadas doenças. A esta questão a maioria das respostas foi afirmativa, apenas 4 alunos dos cursos de Engenharia do Ambiente (1), Medicina (2) e Bioengenharia (1) é que responderam negativamente, tal como mostra a **tabela 9**.

Tabela 9: Importância de realizar terapêuticas individualizadas, para o tratamento de determinadas doenças.

	Sim n (%)	Não n (%)
Engenharia do Ambiente	19 (95%)	1 (5%)
Ciências Farmacêuticas	28 (100%)	0 (0%)
Medicina	29 (93,54%)	2 (6,45%)
Medicina Dentária	14 (100%)	0 (0%)
Psicologia	13 (100%)	0 (0%)
Bioengenharia	19 (95%)	1 (5%)



Figura 2. Percentagem de respostas para a pergunta número 7 do inquérito em anexo 1.

Para a realização destas terapêuticas individualizadas é necessário a realização de estudos para fármacos, de maneira a escolher o mais eficaz para determinado doente. Neste contexto colocou-se a seguinte questão: Será relevante o estudo de novos fármacos, tendo como objetivo uma terapêutica individualizada? Grande parte dos universitários respondeu que seria relevante estudar novos fármacos, no entanto 7 alunos opuseram-se a esta ideia, tal como se pode observar na **tabela 10**.

Tabela 10: Estudo de novos fármacos, tendo como objetivo uma terapêutica individualizada.

	Sim n (%)	Não n (%)
Engenharia do Ambiente	19 (95%)	1 (5%)
Ciências Farmacêuticas	26 (93%)	2 (7%)
Medicina	28 (90%)	3 (10%)
Medicina Dentária	14 (100%)	0 (0%)
Psicologia	13 (100%)	0 (0%)
Bioengenharia	19 (95%)	1 (5%)



Figura 3. Percentagem de respostas para a pergunta número 8 do inquérito em anexo 1.

Chegou-se a conclusão de que a maior parte dos inquiridos têm a percepção de que a resposta farmacológica é variável de indivíduo para indivíduo, e por isso é necessário ajustar as terapêuticas a cada um. Também entendem que para chegar a estas terapias individualizadas é necessário realizar estudos de novos fármacos, de maneira a torna-las mais vantajosas e mais eficazes.

4. Farmacogenômica e estudos farmacogenômicos.

Uma vez que a Farmacogenômica é uma ciência recente e ainda muito pouco divulgada, questionou-se aos estudantes acerca deste tema.

A **tabela 11** revela o grau de conhecimento do termo “Farmacogenômica”.

Tabela 11. Conhecimento do termo “Farmacogenômica”.

	Sim n (%)	Não n (%)
Engenharia do Ambiente	7 (35%)	13 (65%)
Ciências Farmacêuticas	25 (89%)	3 (11%)
Medicina	31 (100%)	0 (0%)
Medicina Dentária	7 (50%)	7 (50%)
Psicologia	1 (8%)	12 (92%)
Bioengenharia	7 (35%)	13 (65%)

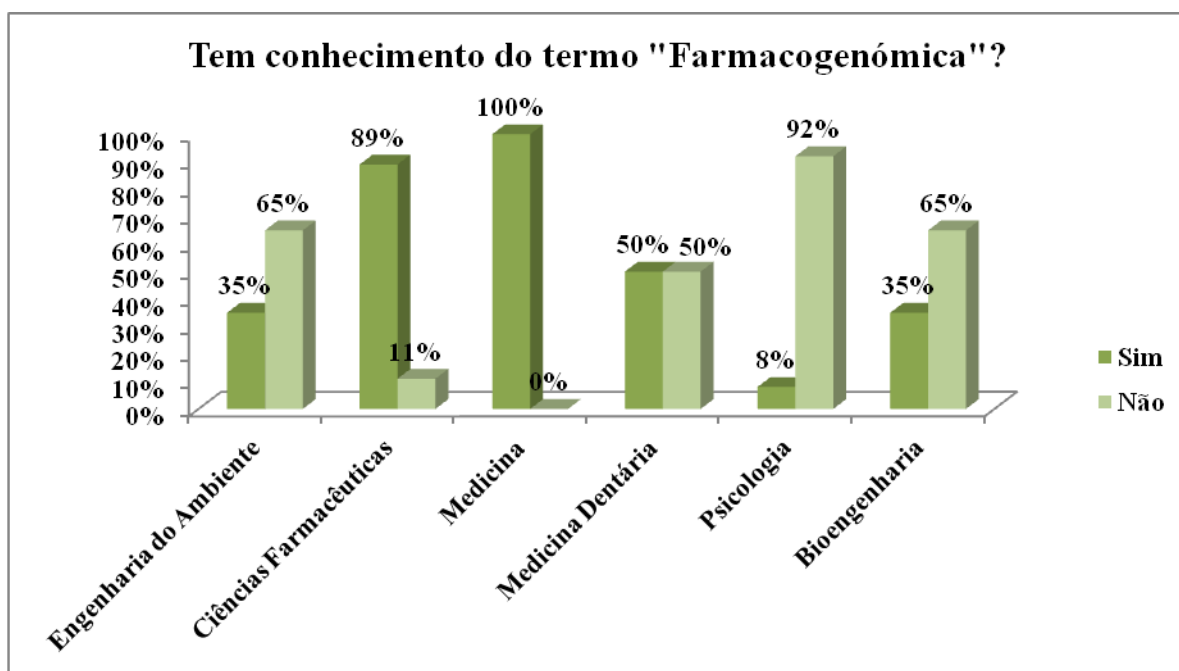


Gráfico1. Conhecimento do termo “Farmacogenômica” dos seis cursos em estudo.

Baseando-se nos resultados obtidos, conclui-se que a maior parte dos conhecedores do termo “Farmacogenômica” são dos cursos que estão diretamente ligados ao ramo de saúde. Este resultado era esperado uma vez, que ainda é uma ciência muito recente, e muito pouco divulgada.

5. O papel do farmacêutico em estudos farmacogenômicos.

Para este item em estudo, procedeu-se inicialmente à questão: “Acha útil a realização de estudos farmacogenômicos?”

Os resultados podem ser observados na **Figura 4**, onde se conclui que a maior parte dos alunos inquiridos está de acordo com a utilidade na realização de estudos farmacogenômicos.

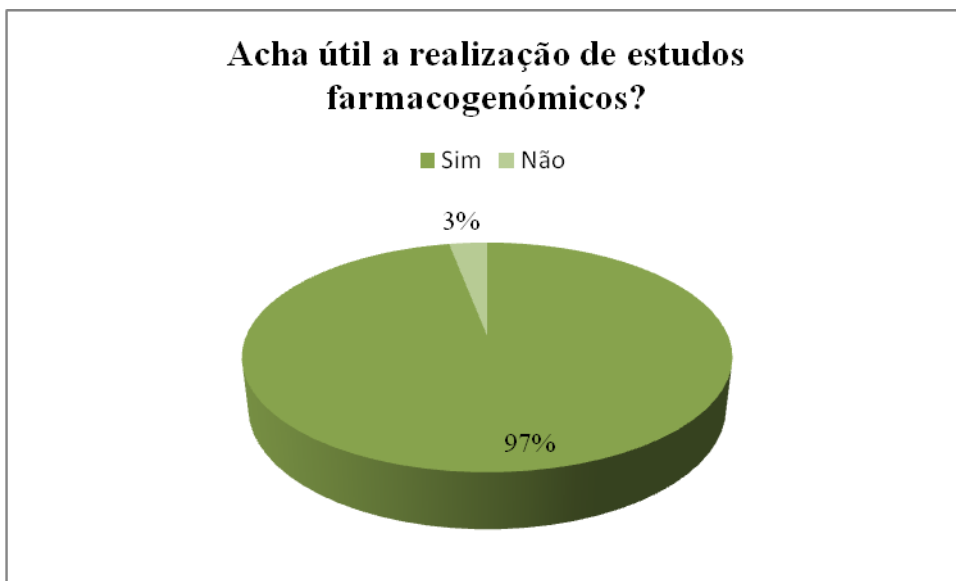


Figura 4. Percentagem de respostas para a pergunta número 10 do inquérito em anexo 1.

A segunda questão que se propõe é: “Será importante o papel do farmacêutico neste tipo de estudos?” A maior parte dos alunos inquiridos pensa relevante o papel do farmacêutico neste tipo de estudos (92%), apenas 8% pensa o contrário.

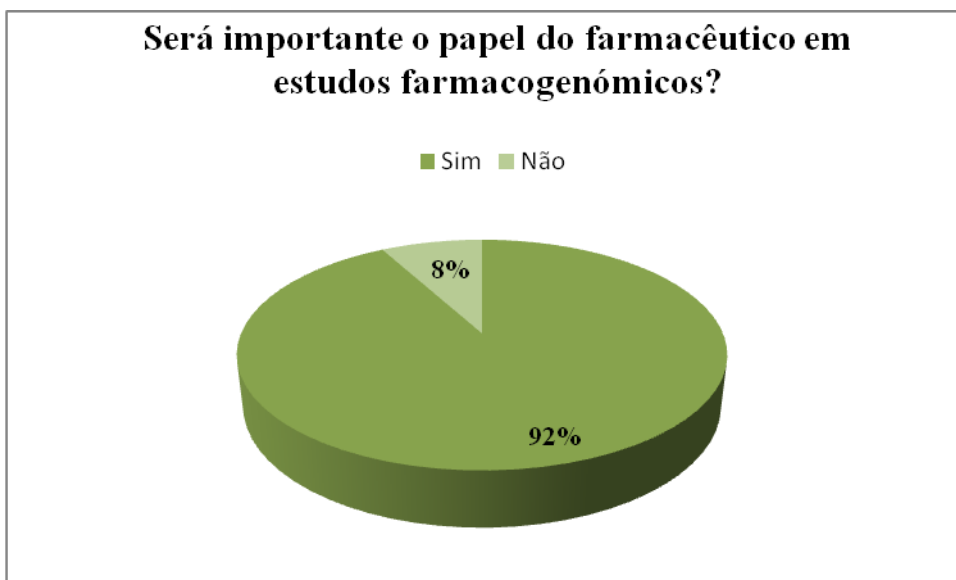


Figura 5. Percentagem de respostas para a pergunta número 11 do inquérito em anexo 1.

Com base nos resultados obtidos chega-se a conclusão de que os alunos acham importante a realização de estudos farmacogenômicos confiando para isso nos farmacêuticos. Estão de acordo também que estas investigações servem para a criação

de novos fármacos, tendo como objetivo a terapia individualizada adequada, de maneira a diminuir os efeitos adversos e aumentar a eficácia da resposta terapêutica.

6. Problemas éticos.

Tabela 12. Conhecimento de problemas a nível ético.

	Sim n (%)	Não n (%)
Engenharia do Ambiente	4 (57%)	3 (43%)
Ciências Farmacêuticas	15 (60%)	10 (40%)
Medicina	27 (87%)	4 (13%)
Medicina Dentária	6 (86%)	1 (14%)
Psicologia	1 (100%)	0 (0%)
Bioengenharia	6 (87%)	1 (13%)

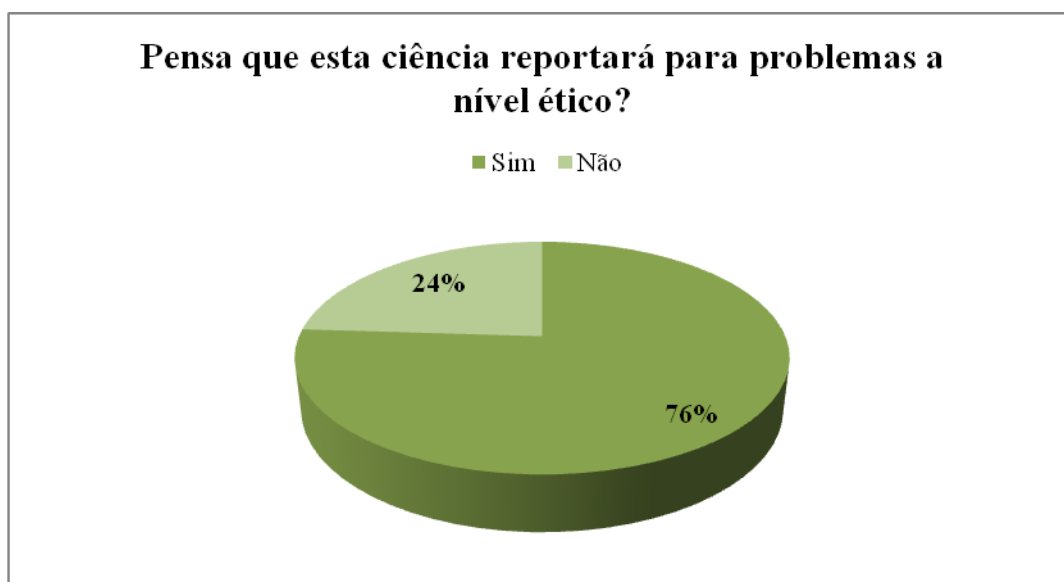


Figura 6. Percentagem de respostas para a pergunta número 12 do inquérito em anexo 1.

Os resultados obtidos demonstram que a maior parte dos alunos (76%) é consciente de que a Farmacogenômica apesar de ser uma ciência inovadora e vantajosa para a descoberta de novos fármacos, também reportará para problemas a nível ético.

X) Considerações finais: Aspetos éticos da farmacogenómica e perspetivas futuras

Nos dias de hoje existe uma preocupação acrescida para o uso racional de medicamentos. A farmacogenómica poderá ser uma área de conhecimento muito útil, uma vez que ao analisar o perfil genético de um indivíduo prevê a resposta a um dado fármaco, podendo evitar efeitos adversos e diminuição na eficácia.

A PG apresenta novos desafios como, a identificação de novos alvos terapêuticos, desenvolvimento de testes genéticos, otimização de protocolos farmacológicos e revisão de esquemas posológicos.

No entanto esta área ainda recente, poderá vir acompanhada de questões relacionadas com a ética, visto que a PG levará à formação de novos grupos populacionais, havendo a possibilidade de discriminação caso estes sejam considerados de tratamento mais difícil ou mais dispendioso. A partir do mapeamento genómico será possível conhecer o potencial de resposta do doente face ao fármaco, implicando a inclusão ou exclusão deste no tratamento. Por outro lado também estão questões referentes à privacidade, confidencialidade, recolha e armazenamento das amostras genéticas.

Foi realizado um inquérito cujo principal objetivo era verificar o conhecimento do termo “Farmacogenómica” em alunos universitários de cursos variados. O que se pôde concluir deste estudo foi, que a maioria dos inquiridos não tem conhecimento sobre esta nova ciência.

Nesta última década investiu-se muito em estudos farmacogenómicos, no entanto é necessário investigar mais sobre eles para minimizar o risco de resultados erróneos.

Num futuro não muito longínquo espera-se que os farmacêuticos comunitários, não sejam vistos apenas como aquele profissional que dispensa medicamentos. Uma vez que são especialistas em fármacos poderão ter uma posição privilegiada nesta área de conhecimento, devendo ser motivados para a informação, adquirindo assim aptidões para a interpretação de testes genéticos, aconselhamento individualizado ao utente e manipulação de fármacos, mais precisamente ajuste de dosagens.

Posto isto, farmacêuticos, médicos e laboratórios formarão uma equipa de maneira a otimizar terapias, incrementando a qualidade de vida da comunidade.

XI) Referências bibliográficas

- Agendia. <http://usa.agendia.com/en/mammaprint.html>. <http://usa.agendia.com>. [Online] 2013.
- <http://aids.gov/hiv-aids-basics/hiv-aids-101/what-is-hiv-aids/>. [Online].2012.
- Amit, S. e Sujit, S. (2002). The Human Genome Project-Pharmacogenomics: How Will It Affect the Role of Pharmacists?. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 8 (6), pp. 525-526.
- BARROS, E. e BARROS, H – Medicamentos na prática clínica [Em linha].Artmed,2010.[02-03-2013]. Disponível em WWW: < URL: http://books.google.pt/books/about/Medicamentos_na_pr%C3%A1tica_cl%C3%A1nica.html?id=ZSWEacIV9NAC&redir_esc=y >.
- Belloso, W. e Redal, M. (2010). La Farmacogenomica y el caminho hacia la medicina personalizada. *Medicina*,70 (30),pp.265-274.
- Campelo, R. et al. (2008).Farmacogenómica como instrumento de individualización del tratamiento del cáncer. *FMC:Oncologia*,3 (1),pp.71-80.
- Chin, L. et al. (2011). Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine.*Nature Medicine*,17(3),pp.297-303.
- Crews, K. et al. (2011). Development and Implementation of a Pharmacist-Managed Clinical Pharmacogenetics Service. *Am J Health Sys Pharm*, 68(2), pp.143-150.
- Collins, F., e Galas, D. (1993). A new five-year plan for the U.S. human genome project. *Science*, 262 , pp. 43-46.
- El-Ibiary, S. *et al.* (2008). Potential roles for pharmacists in pharmacogenetics. *Journal Am Pharm Assoc*, 48 (2), pp. 21-29.
- Evans, WE. Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit.* 2004, Vol. 26, pp. 186-91.
- Feero, W. et al. (2012). Pharmacist education in era of genomic medicine. *J Am Pharm Assoc*,52(5), pp.113-121.
- Fierz, W. (2004). Challenge of personalized health care: To what extent is medicine already individualized and what are the future trends?.*Med Sci Monit*, 10(5), pp.111-123.
- Flockhart, D. A., *et al.* Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genetics in Medicine*. 2008, Vol. 10, pp. 139-150.
- Fontana, V. et al.(2006). O conceito de gene está em crise. A farmacogenética e a farmacogenómica também? *Biotemas*, 19(3),pp.87-96.
- Frías, G., Hierro, S., Jiménez, J., Moreno, L., e Ruiz, R. (2007). Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. *Dermatología Revista Mexicana*,51 (3) , pp. 99-111.

- Glaser, J. et al. (2008). Advancing Personalized Health Care through Health Information Technology: An Update from the American Health Information Community's Personalized Health Care Workgroup. *J Am Med Inform Assoc*, 15(4), pp. 391-396.
- Goodsaid, F. e Frueh, F. (2007). Biomarker Qualification Pilot Process at the US Food and Drug Administration. *The AAPS Journal*, 9(1),pp. 105-108.
- Gouveia, N. (2008). Farmacogenômica - Os genes que marcam a diferença. *Mundo Farmacêutico*,6, pp. 8-10.
- Hill, M. e Hill, A. (2009). *Investigação por Questionário*. Lisboa, Edições Sílabo.
- Ingelman-Sunberg, M. (2008). Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *The New England Journal of Medicine*, 358, pp. 637-39.
- Kunz, G. (2011). Use of a genomic test (MammaPrint™) in daily clinical practice to assist in risk stratification of young breast cancer patients. *Arch Gynecol Obstet*,283,pp.597-602.
- Lee, K. et al. (2010). Pharmacogenomics: Bridging the gap between science and practice. *Journal Am Pharm Assoc*, 50(1), pp.1-17.
- LEI nº46/2004,de 19 de Agosto.Artigo 2º. Legislação Farmacêutica Compilada (2004-08-19).pp.36-C.
- LEWIN, B. – Genes VII. Porto Alegre: Artmed, 2001.pp.955.
- Licinio, J.(2001). Farmacogenômica: oportunidades e desafios. *Rev Bras Psiquiatr*,23(3),pp.122-123.
- Linden, R. et al. (2009). Relação entre Fenótipo de CYP2C19 e Razões Metabólicas de Desmetilação de Amitriptilina em Voluntários Saudáveis. *Lat. Am. J. Pharm.*28(6),pp.852-857.
- Mallal, S., et al. HLA-B*55701 - Screening for Hypersensitivity to Abacavir. *The New England Journal of Medicine*. 2008, Vol. 358, pp. 568-79.
- McCarthy, J. e Hilfiker, R (2000). The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nature biotechnology*, 18,pp.505-508.
- McCullough, K. et al. (2011). Assesment of the Pharmacogenomics Educational Needs of Pharmacists. *American Journal of Pharmaceutical Education*,75(3),pp.1-6.
- McDonnell, E. K. & Patric. Building Individualized Medicine: Prevention of Adverse Reactions to Warfarin Therapy. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. Maio de 2007, Vol. vol.322, pp. 427-433.
- McKinnon,R. e Anderson, C. (2011). Transforming Pharmaceutical Education to Accelerate the Acceptance and Implementation of Personalized Medicine. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 75(6), pp. 1-3.
- Metzger, I. et al. (2006). Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina, Ribeirão Preto*, 39(4),pp.515-21.

- Muñoz, M. M. (2008). Revisión Ética de Protocolos de Investigación en Farmacogenómica. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura*, 730, pp. 277-284.
- O'Connor, S. et al. (2012). Exploratory planning and implementation of a pilot pharmacogenetic program in a community pharmacy. *Pharmacogenomics*, 13(8), pp.955-962.
- O'Connor, S. et al. (2012). Making pharmacogenetic testing a reality in a community pharmacy. *J Am Pharm Assoc*, 52(5), pp.259-265.
- Owen, J. (2011). Integrating pharmacogenomics into pharmacy practice via medication therapy management. *J Am Pharm Assoc*, 51(6), pp.64-74.
- Padgett, L. et al. (2011). Pharmacogenomics in a community pharmacy: ACT now. *J Am Pharm Assoc*, 51(2), pp.189-193.
- Piccart-Gebhart, M. et al. (2005). Trastuzumab after Adjuvant Chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*, 353(16), pp.1659-1672.
- Pessôa, R. F., Nácul, F. E., e François, N. (2006). Farmacogenética e Farmacogenômica. Evidências de como a Genética pode influenciar a eficácia de Fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. *Infarma*, 18 (11/12), pp. 41-48.
- Phillips, K. et al. (2001). Potencial Role of Pharmacogenomics in Reducing Adverse Drug Reactions. *JAMA*, 286(18), pp.2271-2279).
- Regateiro, F. J. (2007). Farmacogenética. in Regateiro, F. J., *Manual de Genética Médica*, 1ª edição, Coimbra, Imprensa da Universidade de Coimbra, pp.210-211.
- Reis, L. (2005). Farmacogenômica e ensaios clínicos. *Revista Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde*, 2, pp. 79 - 88.
- Rieder, Mark J., et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Warfarin Dose. *The New England Journal of Medicine*. Junho de 2005, pp. 2285-2293.
- Ross, J. et al. (2005). Pharmacogenomics and Clinical Biomarkers in Drug Discovery and Development. *Am J Clin Pathol*, 124(1), pp.29-41.
- Russo, et al., (2011). Novel sensitive, specific and rapid pharmacogenomic test for the prediction of abacavir hypersensitivity reaction: *HLA-B*57:01* detection by real-time PCR. *Pharmacogenomics*, 12(4), pp.567-576.
- Thompson, M. et al. – Genética médica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1993. pp.393.
- Saunders, M. (2011). The Human Genome Project: An Historical Perspective for Social Workers. *Social Work in Public Health*, 26(4), pp.336-348.
- Sousa, M. (2001). *Gestão da Vida? Genoma e Pós-Genoma*. Rio de Janeiro. UnB editora, pp.129-131.
- STRACHAN, T. e READ, A. – Human molecular genetics. USA: Bios Scientific Publishers Limited, 1996, pp.596.

Watters, J. e McLeod, H.(2003). Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochimica et Biophysica Acta 1603*,pp.99-111.

ZDANOWICZ, M. Martin – Concepts in Pharmacogenomics [Em linha]. 1ªed. American Society of Health-System Pharmacists, 2010.[25-04-2013]. Disponível em WWW: <URL: http://books.google.pt/books/about/Concepts_in_Pharmacogenomics.html?id=2ca0TpO0nEgC&redir_esc=y>.

Zhang, W. et al. (2008). Cell-based Models for Discovery of Pharmacogenomic Markers of Anticancer Agent Toxicity. *Trends Cancer Res.*, 4, pp.1-13.

ANEXOS



Inquérito

A Farmacogenômica é uma ciência ainda muito recente, tendo como principal objetivo a terapêutica individualizada.

No âmbito da tese de mestrado, “O papel do farmacêutico na implementação de estudos de farmacogenômica: interação com a medicina familiar”, este inquérito visa saber se os alunos universitários têm conhecimento sobre esta nova ciência, a Farmacogenômica.

O inquérito é anónimo, não identifica o inquirido e garante-se a confidencialidade da informação assim recolhida que se destina, essencialmente e unicamente para efeitos académicos.

Sexo: F M Idade: Curso:

Ano:

Coloque um (X) na afirmação que pensa estar correta.

1. Genética é:
 - a) A ciência que estuda o genoma, os genes e as suas funções.
 - b) A ciência que apenas estuda as características genéticas herdadas dos progenitores num indivíduo.
 - c) A ciência que estuda os genes, as características genéticas herdadas bem como a modelação das características físicas e psicológicas num indivíduo.
 - d) A ciência que apenas estuda as características físicas e psicológicas observáveis num indivíduo.

2. Genómica é:
 - a) A ciência que estuda o genoma, os genes e as suas funções.
 - b) A ciência que apenas estuda as características genéticas herdadas dos progenitores num indivíduo.
 - c) A ciência que estuda os genes, as características genéticas herdadas bem como a modelação das características físicas e psicológicas num indivíduo.
 - d) A ciência que apenas estuda as características físicas e psicológicas observáveis num indivíduo.

3. Genoma é:
 - a) Um código genético, que possui toda a informação hereditária de um ser, e é codificada pelo DNA.

- b) Uma longa sequência de DNA, que contém vários genes, e outras sequências de nucleótidos com funções específicas nas células dos seres vivos.
- c) O conjunto das características físicas e psicológicas observáveis num indivíduo.
- d) O conjunto dos traços de personalidade que o indivíduo evidencia.
4. O que pensa sobre o estudo da hereditariedade, para o despiste de doenças transmitidas geneticamente?
Nada importante Pouco importante Importante Muito importante
5. Terá alguma utilidade traçar o perfil genómico de um indivíduo, com um intuito de analisar e avaliar a susceptibilidade a doenças e a resposta a determinados fármacos?
SIM NÃO
6. Será que a resposta farmacológica é igual em todos os indivíduos, quando se é administrado um mesmo tratamento?
SIM NÃO
7. Acha importante a realização de terapêuticas individualizadas, para o tratamento de determinadas doenças?
SIM NÃO
8. Será relevante o estudo de novos fármacos, tendo como objetivo uma terapêutica individualizada?
SIM NÃO
9. Tem conhecimento do termo “Farmacogenómica”?
SIM NÃO
(nota: se a resposta for não o seu inquérito termina aqui.)
10. Acha útil a realização de estudos farmacogenómicos?
SIM NÃO
- 10.1 Se sim, será importante o papel do farmacêutico neste tipo de estudos?
SIM NÃO
11. Pensa que esta ciência reportará para problemas a nível éticos?
SIM NÃO