

Artigo de revisão

Testes Farmacogenéticos e Farmacogenômicos na prática clínica: benefícios e desafios da sua implementação

Pharmacogenetics and Pharmacogenomic tests in clinical practice: benefits and challenges of its implementation

Maria Angélica Gomes Ribeiro¹, Carlos Eduardo Faria Ferreira²

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
² Coordenador do curso de Graduação em Farmácia, Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brazil.
Autor correspondente: Maria Angélica Gomes Ribeiro
Contato: mariaangelicaribeiro78@gmail.com

Palavras-chave:

Antineoplásicos.
Farmacêutico.
Farmacogenômica.
Polimorfismo genético.
Testes farmacogenéticos.

Keywords:

Antineoplastics.
Genetic polymorphism.
Pharmacists.
Pharmacogenetic tests.
Pharmacogenomics.

RESUMO

Respostas terapêuticas variadas relacionadas ao mesmo fármaco ocorrem devido à idade, peso, gênero, dieta e fator genético. A farmacogenética é a ciência que interpreta variantes alélicas específicas em resposta aos fármacos. A farmacogenômica investiga inúmeras variantes para conhecer as características genéticas de um indivíduo em resposta aos medicamentos. Um regime terapêutico individualizado pode levar ao aumento da eficácia e a redução da intensidade de efeitos indesejáveis ou mesmo extinguir. Contudo, a implementação de testes farmacogenéticos e farmacogenômicos na prática clínica tem sido lenta. Existem barreiras, como baixo poder de associação, necessidade de educação profissional em genética e tecnologias associadas e questões éticas. Com formação abrangente sobre fármacos, o farmacêutico tem um papel importante na orientação dos testes aos médicos e pacientes. O objetivo deste estudo foi relatar a importância dos testes para a farmacoterapia do paciente na prática clínica, apresentando os benefícios e os desafios decorrentes desta implementação. Assim, foi realizada uma revisão bibliográfica, utilizando 23 artigos publicados nos últimos 5 anos, que demonstrou a importância dos testes no auxílio a profissionais da saúde na escolha da farmacoterapia, diminuindo efeitos adversos, reduzindo gastos desnecessários, aumentando a qualidade de vida para pacientes e seus familiares, entre outros, com isso evidenciando mais oportunidades do que ameaças na utilização deles.

Recebido em:

29/11/2021

Aprovado em:

04/10/2023

Publicado em:

26/12/2023

ABSTRACT

Varied therapeutic responses related to the same drug occur due to age, weight, gender, diet and genetic factor. Pharmacogenetics is the science that interprets specific allelic variants in response to drugs. Pharmacogenomics investigates numerous allelic variants to understand the genetic characteristics of an individual in response to medications. Individualized therapeutic regimens can lead to increased efficacy and reduced intensity of undesirable effects or even their elimination. However, the implementation of pharmacogenetic and pharmacogenomic tests in clinical practice has been slow. There are barriers such as low association power, the need for professional education in genetics and associated technologies, and ethical issues. With comprehensive drug training, the pharmacist plays an important role in guiding testing to physicians and patients. The aim of this study was



Esta obra está licenciada sob uma Licença Creative Commons. Os usuários têm permissão para copiar redistribuir os trabalhos por qualquer meio ou formato, e também para, tendo como base o seu conteúdo, reutilizar, transformar ou criar, com, propósitos legais, até comerciais, desde que citada a fonte.

to report the importance of tests for patient pharmacotherapy in clinical practice, presenting the benefits and challenges resulting from this implementation. Therefore, a literature review was carried out using 23 articles from the last 5 years, which demonstrated the importance of tests in helping health professionals in choosing pharmacotherapy, reducing adverse effects reducing unnecessary expenses, increasing the quality of life for patients and their families, among other benefits, thereby evidencing more opportunities with the use of tests than threats.

INTRODUÇÃO

As propriedades farmacocinéticas dos fármacos são norteadas por fatores ligados à formulação, a forma farmacêutica e ao indivíduo. Essas propriedades envolvem a biodisponibilidade da substância, a distribuição tecidual, a eliminação e o metabolismo. Dos fatores ligados ao indivíduo têm-se os componentes genéticos, étnicos, ambientais e dietéticos. Com base nesses conceitos é possível entender como o polimorfismo genético pode influenciar as propriedades farmacocinéticas de um composto terapêutico.

Farmacogenética é o estudo e a interpretação de variantes alélicas específicas que interferem na resposta a um determinado tratamento medicamentoso. A farmacogenômica estuda inúmeras variantes alélicas, de modo a ter um entendimento mais abrangente das características genéticas de cada indivíduo¹. A composição dos genes determina como diferentes substâncias se comportam no organismo. Algumas variáveis genéticas podem interferir na forma como os medicamentos são absorvidos e circulam no corpo. Um polimorfismo genético pode fazer com que um paciente metabolize uma substância muito rapidamente, o que pode fazer com que a droga seja excretada antes de fornecer qualquer resultado. Em outros casos, o gene pode fazer com que o metabolismo de uma pessoa seja muito lento, fazendo com que a droga se concentre no sangue por um longo tempo, causando efeitos adversos.

Embora a base da farmacogenética tenha sido descoberta há décadas, seu uso na prática clínica é recente e isso se deve ao aumento das evidências científicas e aos avanços nas tecnologias relacionadas à genética². Sua introdução na

prática clínica é importante para os pacientes, pois pode reduzir os Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM) e as Reações Adversas aos Medicamentos (RAM). Essas representam as principais causas dos problemas de adesão ao tratamento, por isso devem ser eliminadas³ ou minimizadas.

Os testes farmacogenéticos (PGx) são ferramentas essenciais para melhorar os cuidados de saúde, já que podem detectar variantes genéticas associadas a doenças e reações negativas a medicamentos. Seu propósito de desenvolvimento inicial era prever e diagnosticar doenças, detectando mutações associadas a doenças genéticas, podendo ainda mostrar hereditariedade. Com o avanço desse campo, os pesquisadores concluíram que nem sempre é possível padronizar o tratamento de todos os pacientes com a mesma doença, por isso o objetivo atual da coleta de amostras de material genético é estudar os efeitos da variação genética no comportamento dos fármacos em cada indivíduo⁴.

Dois tipos de métodos de PGx têm sido discutidos no tratamento clínico: o primeiro realiza todas as etapas em tempo real, afirmando que o teste deve ser feito quando o paciente inicia o tratamento para determinar a variação genética responsável pelo comportamento do medicamento no organismo. A segunda atua de forma mais preventiva e preditiva, ou seja, preconiza a busca por todas as mutações que possam interferir na ação do medicamento e, com base nessa pesquisa, desenvolve um documento que contém informações para auxiliar no futuro plano de tratamento⁵.

Estudos demonstraram que a existência de polimorfismo é a causa de diferenças individuais na segurança e eficácia de certos medicamentos. Isso levou o FDA (*US Food and Drug Ad-*

ministration) a estabelecer 4 (quatro) conjuntos de genes: o primeiro relacionado à farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção), o segundo à farmacodinâmica (interação com receptores, enzimas ou outros alvos terapêuticos). Os dois primeiros foram mais direcionados pelo teste PGx. Em relação aos outros dois conjuntos de genes, um influencia os casos de toxicidade, mesmo que não sejam diretamente relacionados aos mecanismos farmacológicos, e o outro, dos genes que de alguma forma podem influenciar tanto o surgimento quanto a evolução e alguma doença⁶.

A farmacogenética tem sido amplamente utilizada pela área da oncologia, na qual a gravidade deste grupo de doenças sugere uma ação farmacoterapêutica imediata e de sucesso⁷. Algumas variações genéticas podem comprometer a ligação do fármaco a certos receptores localizados em células tumorais, definindo a qualidade da resposta medicamentosa⁶.

A pandemia de COVID-19 apresentou uma oportunidade para testes multigênicos direcionando pesquisas que examinam a genética da suscetibilidade, gravidade e resposta ao tratamento da doença, a fim de, a partir dos resultados, criar um material de referência para auxiliar a prática clínica⁸.

A farmacogenômica tem uma utilidade potencialmente significativa em regime de tratamento de Leucemia Linfocítica aguda (LLA)⁹. O 6-mercaptopurina (6-MP) é um dos agentes quimioterápicos mais utilizados no tratamento da LLA infantil. Polimorfismos no gene Tiopurina s-metiltransferase (*TPMT*) podem estar associados a variações individuais na resposta ao tratamento, como aumento de toxicidade grave (grau 3 e 4). Pacientes que possuem o genótipo homozigoto mutante AA para o polimorfismo no gene *TPMT* têm um risco de 4,098 vezes maior de apresentar toxicidade grave infecciosa durante o tratamento para LLA infantil em relação aos que apresentam outros genótipos¹⁰. *TPMT* pode ser associado a variações individuais na resposta ao tratamento com

6-mercaptopurina (6-MP), agente quimioterápico mais utilizado no tratamento de LLA infantil, como aumento da toxicidade grave (grau 3 e 4). A presença do genótipo homozigoto mutante AA para o polimorfismo no gene *TPMT* aumenta o risco de toxicidade grave em relação aos demais genótipos¹⁰.

Desse modo, o objetivo deste artigo foi relatar a importância dos testes farmacogenéticos e farmacogenômicos para a farmacoterapia do paciente na prática clínica, apresentando os benefícios e os desafios decorrentes de sua implementação.

MATERIAL E MÉTODO

Para este estudo, realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) da BIREME e Banco de dados *Worldcat*, considerando a relevância do tema e buscando conhecê-lo por meio de publicações de diversos autores. Foram incluídos para esta revisão artigos publicados no período de 2016 a 2021, nos idiomas espanhol, inglês e português. As palavras-chave utilizadas para a busca nas bases de dados foram: Testes farmacogenéticos, testes farmacogenômicos, farmacogenética, efeitos colaterais, reações adversas relacionadas a medicamentos, variação genética, farmacêuticos.

Os critérios de exclusão foram trabalhos repetidos, artigos de simpósios, documentos cujo texto completo não fosse acessível de forma gratuita na base de dados utilizada e estudos que não apresentassem relação com as variáveis do estudo.

RESULTADOS

Concluída a pesquisa bibliográfica, foram encontrados 12 documentos no Banco de Dados *WordlCat*, sendo estes excluídos após sua verificação, considerando os critérios de exclusão, enquanto que 53 artigos foram obtidos após consulta na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) da BIREME, sendo selecionados 23 artigos que com-

poem o presente estudo.

Foram definidas como variáveis da pesquisa os benefícios dos testes farmacogenéticos e farmacogenômicos, sendo eles: assertividade, minimização dos efeitos adversos, relação custo/benefício, segurança e otimização terapêutica. Para os desafios na implementação dos testes, fo-

ram considerados os textos que abordavam questões éticas, conhecimento dos profissionais de saúde em relação aos testes, ferramentas que pudessem auxiliar no perfil farmacogenômico identificado, necessidade de materiais de referência, entendimento dos pacientes e acessibilidade.

Feita a leitura integral dos 23 artigos, fo-

Quadro 1. Benefícios advindos da realização de testes farmacogenéticos e farmacogenômicos em artigos publicados entre 2016-2021

PERFIL DOS DOCUMENTOS						
AUTOR	ANO	BENEFÍCIOS DE UTILIZAÇÃO DOS TESTES FARMACOGENÉTICOS E FARMACOGENÔMICOS				
		ASSERTIVIDADE	MINIMIZAÇÃO DOS EFEITOS ADVERSOS	RELAÇÃO CUSTO-BENEFÍCIO	SEGURANÇA	OTIMIZAÇÃO TERAPÊUTICA
STEVENSON, J. M. <i>et al.</i> ⁸	2021					
YU, M. H. C. <i>et al.</i> ¹¹	2021					
HALLBERG, P. <i>et al.</i> ¹²	2020					
TUTEJA, S. <i>et al.</i> ¹³	2020					
VAN DER LEE, M. <i>et al.</i> ¹⁴	2020					
BORDEN, B. A. <i>et al.</i> ¹⁶	2019					
PRATT, V. M. <i>et al.</i> ¹⁷	2019					
ABAD, A. <i>et al.</i> ¹⁸	2018					
LEE, Y. M. <i>et al.</i> ¹⁹	2018					
AL-MAHAYRI, Z. N.; PATRINOS, G. P.; BASSAM R. ⁹	2017					
FRANCA, R. <i>et al.</i> ²⁰	2017					
NG, D. <i>et al.</i> ²¹	2017					
PAPASTERGIOU, J. <i>et al.</i> ²²	2017					
RONCATO, R. <i>et al.</i> ²³	2017					
VAN DER Wouden, C.H. <i>et al.</i> ²⁴	2017					
DODGEN, T. M. <i>et al.</i> ²⁵	2016					
ZUR, R. M. <i>et al.</i> ²⁶						

Legenda: Os quadros assinalados demonstram que o assunto foi abordado no artigo em referência.

Quadro 2. Desafios para implementação de testes farmacogenéticos e farmacogenômicos apresentados nos artigos publicados entre 2016-2021.

PERFIL DOS DOCUMENTOS							
AUTOR	ANO	DESAFIOS DE IMPLEMENTAÇÃO DOS TESTES FARMACOGENÉTICOS E FARMACOGENÔMICOS					
		QUESTÕES ÉTICAS	CONHECIMENTO DOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE	FERRAMENTAS PARA AUXILIAR NO PERFIL	MATERIAL DE REFERÊNCIA	ENTENDIMENTO DO PACIENTE	ACESSIBILIDADE
STEVENSON, J. M. <i>et al.</i> ⁸	2021						
VAN DER LEE, M. <i>et al.</i> ¹⁴	2020						
VAN DER WOU-DEN, C. H. <i>et al.</i> ¹⁵	2020						
BORDEN, B. A. <i>et al.</i> ¹⁶	2019						
PRATT, V. M. <i>et al.</i> ¹⁷	2019						
RASHKIN, S. R. <i>et al.</i> ²⁷	2019						
LEE, Y. M. <i>et al.</i> ¹⁹	2018						
HAGA, S. B. <i>et al.</i> ²⁸	2017						
KLUMPERS, M. <i>et al.</i> ²⁹	2017						
NG, D. <i>et al.</i> ²¹	2017						
VAN DER WOU-DEN, C.H <i>et al.</i> ²⁴	2017						
LI, J. <i>et al.</i> ³⁰	2017						

Os quadros assinalados demonstram que o assunto foi abordado no artigo em referência.

ram divididos em dois grupos. O primeiro grupo relacionava os artigos que abordavam os benefícios decorrentes da realização dos testes genéticos, e o segundo grupo continha os artigos cuja abordagem fazia referência aos desafios para a implementação dos testes na conduta terapêutica do paciente. Entretanto, artigos poderiam estar presentes nos dois grupos. Foram criados dois quadros no Word que identificava cada artigo em relação as variáveis definidas para este estudo. (Quadros 1 e 2).

DISCUSSÃO

Perfis genéticos ou características moleculares frequentemente definem as respostas (resistência) de um indivíduo ao tratamento anticâncer³¹. A identificação contribui na prescrição da droga certa para a pessoa certa, na era da medicina de precisão, que diz respeito ao desenvolvimento de técnicas para a customização dos tratamentos de saúde levando em consideração as características genéticas dos indivíduos e suas

respostas às doenças, a terapia medicamentosa, o ambiente onde vivem e seu estilo de vida³².

Cerca de 95% da população mundial possui ao menos uma variante que sugere alguma mudança ou adaptação da sua farmacoterapia. É importante observar que a utilização de PGx pode provocar no paciente o efeito nocebo, que, diferente do efeito placebo, em que o paciente pode ter respostas positivas ao fazer uso de uma substância inerte, está caracterizado pela presença de efeitos adversos associados à expectativa negativa. Isso ocorre quando é dada a informação de que uma interação fármaco-gene acionável pode ocorrer, devendo ser feito o ajuste do esquema terapêutico, mesmo que ele já esteja fazendo uso da medicação há algum tempo. Neste caso, o paciente pode estar mais propenso a PRM, o que de outra forma poderia não ser percebido³³.

1. Benefícios dos testes farmacogenômicos e farmacogenéticos

Um dos benefícios é que o Teste Farmacogenômico pode ajudar os profissionais da saúde a definir a farmacoterapia do paciente. O FDA aprovou a inclusão de informações PGx nos rótulos de cerca de 200 medicamentos⁸. Os resultados de um estudo recente podem revelar que a implementação clínica dos testes facilita o desenvolvimento de ferramentas de suporte à decisão clínica para os médicos compreenderem os seus resultados de forma mais eficiente¹⁷. Visto isso, percebeu-se que a comunicação entre médico e paciente melhora, pois esses profissionais da saúde aumentam seu conhecimento sobre os testes e seus efeitos¹⁶.

O sistema enzimático citocromo P450 permite observar variações na interação fármaco-gene. O citocromo P450 2C9 é um membro da subfamília CYP2C das enzimas do citocromo P450, sendo uma enzima metabolizadora de fármacos mais abundante e importante. Acredita-se que cerca de 15% das biotransformações que envolvem o CYP seja catalisada pelo CYP2C9, in-

cluindo medicamentos com índice terapêutico estreito, ou seja, medicamentos em que a dose terapêutica e a tóxica são próximas, e que habitualmente são prescritos, como exemplo, a Varfarina (anticoagulante) e a Fenitoína (anticonvulsivante). Essa enzima metabolizadora compõe a tabela de biomarcadores farmacogenéticos na rotulagem de medicamentos aprovados pela FDA¹⁷.

Dos dezoito trabalhos relacionados aos benefícios dos testes, onze reforçam o uso dos testes genéticos para a minimização de efeitos adversos, tais como o auxílio para a farmacoterapia do paciente, redução de custos para o paciente e serviços de saúde.

O gerenciamento da toxicidade ao fármaco representa um passo importante para a utilização dos testes durante a prática clínica e uma preocupação durante a quimioterapia²³. Sugere-se, portanto, a partir dos achados a compreensão de que as variantes genéticas podem ajudar a adequar o tratamento do paciente²⁰. Estima-se que mais de dois milhões de pacientes hospitalizados desenvolvam reações adversas graves a medicamentos nos Estados Unidos anualmente, levando a um custo médio direto de cerca de 200 milhões de dólares americanos³⁴. Portanto, se uma parte dessas reações puder ser evitada através das prescrições guiadas por genótipo, isso significará uma redução desses gastos com a saúde³⁵.

No câncer colorretal, por exemplo, durante um estudo realizado, não foi possível a percepção do aumento da sobrevivência dos pacientes, mas ocorreu a redução da toxicidade incapacitante e melhora da taxa de cirurgia, e esse é um bom indicador de prognóstico¹⁸.

A tiopurina S-metiltransferase (TPMT) é uma enzima que metaboliza as tiopurinas, uma classe de medicamentos usados em leucemia infantil, doença inflamatória intestinal, condições dermatológicas e em receptores de transplantes. Pacientes com atividade TPMT ausente ou deficiente tem maior chance de toxicidade da medula óssea com risco de vida, e toxicidade hepática que pode levar a mielosupressão, anemia, sangramen-

to, leucopenia, infecção ou morte, caso os medicamentos com tiopurina não sejam evitados ou suas doses reduzidas²⁶.

Expressão do gene *CYP2D6* metaboliza até 25% dos medicamentos prescritos, incluindo antidepressivos, neurolépticos, betabloqueadores e antiarrítmicos. Esse gene é expresso predominantemente no fígado e é responsável pelos metabolismos da Fase I. Foi demonstrado, inclusive, que a variação genética interindividual está associada ao metabolismo variável do fármaco e à resposta. Quatro grupos fenotípicos distintos são utilizados como base em uma combinação desses alelos, sendo eles: *Poor Metabolizers* (PM), *Intermediate Metabolizers* (IM), *Extensive Metabolizers* (EM) e *Ultrarapid Metabolizers* (UM)²⁵. Indivíduos com status PMs podem apresentar níveis elevados e potencialmente tóxicos de drogas, enquanto UMs podem apresentar altas taxas de conversão metabólica, resultando em níveis subterapêuticos de drogas. Por outro lado, quando um pró-fármaco é prescrito, os PMs podem sofrer falha no tratamento devido à falta de bioativação, enquanto os UMs produzem níveis perigosamente altos de um metabólito tóxico.

O clopidogrel é um pró-fármaco que requer bioativação pela enzima hepática CYP2C19 (citocromo P450 2C19). Aproximadamente 30% dos europeus e 60% dos ancestrais asiáticos carregam os alelos de perda de função que estão associados à resposta alterada da farmacocinética e farmacodinâmica desse medicamento, levando a efeitos plaquetários reduzidos e um risco maior de eventos cardiovasculares adversos. O FDA, em 2010, determinou a identificação de um alerta na bula do Clopidogrel, recomendando a consideração de agentes antiplaquetários alternativos entre paciente *Poor Metabolizer*¹³. No Brasil, esta informação sobre a farmacogenética do Clopidogrel é encontrada nas bulas por orientação da ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Os estudos dos testes farmacogenômicos continuam a crescer, permitindo que mais pacientes se beneficiem de uma abordagem perso-

nalizada para a seleção e dosagem de medicamentos. As tecnologias de sequenciamento de exoma e genoma completo também estão evoluindo, trazendo a oportunidade de diagnosticar doenças ao mesmo tempo em que identifica riscos de doenças futuras e deficiências no metabolismo de drogas em um único teste²⁶.

No Brasil, a Portaria nº1.111, de 3 dezembro de 2020, inclui procedimento de sequenciamento completo do exoma na Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (Sistema Único de Saúde)³⁶. Esse procedimento consiste no sequenciamento completo do exoma para a investigação etiológica de deficiência intelectual de causa indeterminada sendo a compatibilidade avaliação clínica para diagnóstico de doenças raras.

2. Desafios dos testes farmacogenéticos e farmacogenômicos

Apesar dos avanços científicos e clínicos no campo da farmacogenômica, a aplicação dos testes durante os cuidados de rotina permanece limitada²⁴. Existem desafios tais como: preocupações sobre as consequências negativas associadas aos resultados do teste, percepção de falta de utilidade entre os idosos ou aqueles com resultados positivos em suas prescrições, privacidade dos resultados, cobertura do seguro saúde e acessibilidade ao teste¹⁹.

Há a necessidade da criação de recomendações levando em consideração o impacto funcional e a frequência das variantes alélicas em diferentes populações e etnias com o intuito de disponibilizar um material de referência e outras considerações técnicas para os testes PGx¹⁷.

Um dos maiores desafios observados foi a implementação de um painel de marcadores no atendimento de rotina na prática clínica coletiva, visto que a base de evidências disponíveis está voltada a pares específicos de genes de drogas individuais²⁴.

3. A responsabilidade do farmacêutico

É possível encontrar esses testes sendo realizados em farmácias comunitárias²⁸. Existem clínicas especializadas de diagnóstico molecular e laboratórios de análises clínicas que realizam o teste. Isso torna cada vez mais importante a presença do farmacêutico, considerando que esses são profissionais com vasto conhecimento sobre os fármacos e suas possíveis interações. A análise do perfil do farmacêutico demonstra que a sua presença aumenta as chances de uso dos testes farmacogenéticos²⁸.

No Brasil, algumas clínicas realizam painéis genéticos, tais como Pannel para câncer, cardiovascular, para ansiedade e insônia, obesidade, neurodepressão, neuroepilepsia, metabolismo como testes genéticos para intolerância ao glúten, lactose e doença celíaca, sequenciamento do exoma, entre outros. Outras clínicas organizam os testes por categorias de fármacos e gene, como psicogene, oncogene, cardiogene, infectogene, etc. A coleta do material ocorre de forma simples, podendo ser realizada pelo paciente em casa e encaminhado para a clínica para a referida análise e posterior disponibilidade dos resultados.

O investimento para os testes farmacogenéticos podem variar dependendo do número de genes analisados. Ainda não há cobertura dos planos de saúde, tornando este um outro desafio na realização dos testes, visto que, pela carência de entendimento por parte de pacientes e profissionais da saúde e um custo elevado para a realização dos testes, sua importância na terapia farmacológica é subestimada.

Durante a sua formação, os farmacêuticos adquirem competências que potencializam a segurança dos pacientes relacionados com a medicação. Aprendem a avaliar, prevenir e resolver os possíveis efeitos adversos que poderão surgir durante a terapêutica e têm qualificação suficiente para sugerir uma alternativa mais segura e eficaz³⁷.

Com base nas suas capacidades, os far-

macêuticos da saúde podem formar uma equipe sólida com os médicos, com o intuito de promover a colaboração entre as duas classes profissionais durante a requisição, monitorização e interpretação dos PGx com o objetivo de promover os melhores cuidados em saúde para o paciente³⁸.

Pela análise deste estudo, os maiores benefícios dos testes farmacogenômicos encontrados são: prevenir e diminuir riscos para pacientes e seus familiares, redução de gastos com exames, procedimentos e tratamentos não eficazes, diminuir os efeitos colaterais dos medicamentos, garantir a eficácia de determinados medicamentos, proporcionar mais qualidade de vida para pacientes e seus familiares e dar mais segurança ao médico no momento de concluir determinado diagnóstico ou de estabelecer a estratégia terapêutica. Quanto aos desafios a serem enfrentados, destacam-se: a falta de evidências científicas que demonstre a importância clínica, questões éticas, conhecimento restrito entre os profissionais sobre o assunto, confiabilidade dos resultados e custo para execução dos testes.

Um dos objetivos da medicina de precisão é usar a farmacogenômica para otimizar a eficácia do tratamento e minimizar as reações adversas aos medicamentos. Os testes usados na forma preventiva podem ser mais assertivos, pois quando for necessário o uso da informação relativa aos testes não é preciso aguardar o tempo de análise do genoma para a obtenção dos resultados dos testes farmacogenéticos e farmacogenômicos.

É fundamental que exista uma relação interdisciplinar entre todos os profissionais de saúde envolvidos, como farmacêuticos, médicos, enfermeiros, técnicos de laboratório e enfermagem. A ligação com o paciente é absolutamente necessária para que haja uma melhor percepção dos potenciais problemas relacionados com a medicação.

No Brasil, o estudo sobre a genética farmacológica ainda não está consolidado como foi possível observar durante a construção deste artigo. Sua importância e resultados precisam ser

melhor disponibilizados para os profissionais da saúde e pacientes, que são os maiores beneficiados com a utilização desse apoio terapêutico durante o tratamento de alguma doença no presente e caso ocorra no futuro, isso porque a informação genética é imutável.

Assim, no que concerne a configuração observada nos dados de variação farmacogenética, os testes farmacogenéticos e farmacogenômicos são importantes para auxiliar profissionais da saúde a optarem pelo uso deste mecanismo e colaborar com a farmacoterapia do paciente. Muito ainda precisa ser avançado, entendido e divulgado, no entanto, a tecnologia tem caminhado a passos largos, o que permitirá cada vez mais e melhor o entendimento da sua utilização para o maior número possível de pacientes e profissionais.

REFERÊNCIAS

1. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, Flockhart DA, Giacomini KM, Johnson JA, et al. Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med.* 2006;145(10):749-57.
2. Weitzel KW, Cavallari LH, Lesko LJ. Preemptive Panel-Based Pharmacogenetic Testing: The Time is Now. *Pharm Res.* 2017;34(8):1551-5.
3. Santos H, Ferreira P, Fernandez-Llmos F, Dader MJF, Rodrigues L. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas relacionados com Medicamentos. *Acta Méd Port.* 2004;17:59-66.
4. Plothner M, Ribbentrop D, Hartman JP, Frank M. Cost-Effectiveness of Pharmacogenomic and Pharmacogenetic Test-Guided Personalized Therapies: A Systematic Review of the Approved Active Substances for Personalized Medicine in Germany. *Adv Ther.* 2016;33(9):1461-80.
5. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature.* 2015;526(7573):343-50.
6. Kranzler HR, Smith RV, Schnoll R, Moustafa A, Greenstreet-Akman E. Precision medicine and pharmacogenetics: what does oncology have that addiction medicine does not? *Addiction.* 2017;112(12):2086-94.
7. Patel JN. Cancer pharmacogenomics, challenges in implementation, and patient-focused perspectives. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2016;9:65-77.
8. Stevenson JM, Alexander GC, Palamuttam N, Mehta HB. Projected Utility of Pharmacogenomic Testing Among Individuals Hospitalized With COVID-19: A Retrospective Multicenter Study in the United States. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):153-62.
9. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Ali BR. Pharmacogenomics in pediatric acute lymphoblastic leukemia: promises and limitations. *Pharmacogenomics.* 2017;18(7):687-99.
10. LIMA CHVd. Farmacogenética do Gene TPMT na resposta A 6-Mercaptopurina, em pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda [Dissertação (Mestrado)]. Belém: Universidade Federal do Pará; 2016.
11. Yu MHC, Chan MCY, Chung CCY, Li AWT, Yip CYW, Mak CCY, et al. Actionable pharmacogenetic variants in Hong Kong Chinese exome sequencing data and projected prescription impact in the Hong Kong population. *PLoS Genet.* 2021;17(2):e1009323.
12. Hallberg P, Yue QY, Eliasson E, Melhus H, As J, Wadelius M. SWEDEGENE-a Swedish nation-wide DNA sample collection for pharmacogenomic studies of serious adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(4):579-85.
13. Tuteja S, Glick H, Matthai W, Nachamkin I, Nathan A, Monono K, et al. Prospective CYP2C19 Genotyping to Guide Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Circ Genom Precis Med.* 2020;13(1):e002640.
14. van der Lee M, Allard WG, Bollen S, Santen GWE, Ruivenkamp CAL, Hoffer MJV, et al. Repurposing of Diagnostic Whole Exome Sequencing Data of 1,583 Individuals for Clinical Pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(3):617-27.
15. van der Wouden CH, Bohringer S, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VHM, et al. Generating evidence for precision medicine: considerations made by the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium when designing and operationalizing the PREPARE study. *Pharmacogenet Genomics.* 2020;30(6):131-44.
16. Borden BA, Lee SM, Danahey K, Galecki P, Patrick-Miller L, Siegler M, et al. Patient-provider communications about pharmacogenomic results increase patient recall of medication changes. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):528-37.
17. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Hachad H, Ji Y, Moyer AM, et al. Recommendations for Clinical CYP2C9 Genotyping Allele Selection: A Joint Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. *J Mol Diagn.* 2019;21(5):746-55.

18. Abad A, Martinez-Balibrea E, Vieitez JM, Alonso-Orduna V, Garcia Alfonso P, Manzano JL, et al. Genotype-based selection of treatment of patients with advanced colorectal cancer (SETICC): a pharmacogenetic-based randomized phase II trial. *Ann Oncol*. 2018;29(2):439-44.
19. Lee YM, Manzoor BS, Cavallari LH, Nutescu EA. Facilitators and Barriers to the Adoption of Pharmacogenetic Testing in an Inner-City Population. *Pharmacotherapy*. 2018;38(2):205-16.
20. Franca R, Rebora P, Bertorello N, Fagioli F, Conter V, Biondi A, et al. Pharmacogenetics and induction/consolidation therapy toxicities in acute lymphoblastic leukemia patients treated with AIE-OP-BFM ALL 2000 protocol. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(1):4-10.
21. Ng D, Hong CS, Singh LN, Johnston JJ, Mullikin JC, Biesecker LG. Assessing the capability of massively parallel sequencing for opportunistic pharmacogenetic screening. *Genet Med*. 2017;19(3):357-61.
22. Papastergiou J, Tolios P, Li W, Li J. The Innovative Canadian Pharmacogenomic Screening Initiative in Community Pharmacy (ICANPIC) study. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2017;57(5):624-9.
23. Roncato R, Cecchin E, Montico M, De Mattia E, Giodini L, Buonadonna A, et al. Cost Evaluation of Irinotecan-Related Toxicities Associated With the UGT1A1*28 Patient Genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):123-30.
24. van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Davila-Fajardo CL, Deneer VH, et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(3):341-58.
25. Dodgen TM, Labuschagne CJ, van Schalkwyk A, Steffens FE, Gaedigk A, Cromarty AD, et al. Pharmacogenetic comparison of CYP2D6 predictive and measured phenotypes in a South African cohort. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(6):566-72.
26. Zur RM, Roy LM, Ito S, Beyene J, Carew C, Ungar WJ. Thiopurine S-methyltransferase testing for averting drug toxicity: a meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(4):305-11.
27. Rashkin SR, Chua KC, Ho C, Mulkey F, Jiang C, Mushiroda T, et al. A Pharmacogenetic Prediction Model of Progression-Free Survival in Breast Cancer using Genome-Wide Genotyping Data from CALGB 40502 (Alliance). *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(3):738-45.
28. Haga SB, Mills R, Moaddeb J, Allen LaPointe N, Cho A, Ginsburg GS. Primary care providers' use of pharmacist support for delivery of pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 2017;18(4):359-67.
29. Klumpers MJ, Coenen MJ, Gidding CE, Te Loo DM. The role of germline variants in chemotherapy outcome in brain tumors: a systematic review of pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics*. 2017;18(5):501-13.
30. Li J, Lei K, Wu Z, Li W, Liu G, Liu J, et al. Network-based identification of microRNAs as potential pharmacogenomic biomarkers for anticancer drugs. *Oncotarget*. 2016;7(29):45584-96.
31. Wheeler HE, Maitland ML, Dolan ME, Cox NJ, Ratain MJ. Cancer pharmacogenomics: strategies and challenges. *Nat Rev Genet*. 2013;14(1):23-34.
32. McLeod HL. Cancer pharmacogenomics: early promise, but concerted effort needed. *Science*. 2013;339(6127):1563-6.
33. Turnwald BP, Goyer JP, Boles DZ, Silder A, Delp SL, Crum AJ. Learning one's genetic risk changes physiology independent of actual genetic risk. *Nat Hum Behav*. 2019;3(1):48-56.
34. Doble B, Schofield DJ, Roscioli T, Mattick JS. Prioritising the application of genomic medicine. *NPJ Genom Med*. 2017;2:35.
35. Roden DM, Van Driest SL, Mosley JD, Wells QS, Robinson JR, Denny JC, et al. Benefit of Preemptive Pharmacogenetic Information on Clinical Outcome. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):787-94.
36. BRASIL. PORTARIA Nº 1.111, DE 3 DE DEZEMBRO DE 2020 2020 [cited 2023 10-10]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/saes/2020/prt1111_11_12_2020.html.
37. Mills R, Haga SB. Clinical delivery of pharmacogenetic testing services: a proposed partnership between genetic counselors and pharmacists. *Pharmacogenomics*. 2013;14(8):957-68.
38. Smith M, Bates DW, Bodenheimer T, Cleary PD. Why pharmacists belong in the medical home. *Health Aff (Millwood)*. 2010;29(5):906-13.