

# farmacêutico®



genéricos portugueses

Ano 6 - N.º 33 - Março/Abril de 2008 - Publicação bimestral - 3 € (IVA inc.)

[www.jasfarma.com](http://www.jasfarma.com)



Farmacogenómica  
- os genes que  
marcam a diferença

Compreender  
a diabetes mellitus

15.º aniversário  
do Infarmed

VI CONGRESSO DA APFH  
Programa científico  
de elevado nível

PUB

NO IMPETIGO E OUTRAS  
INFECÇÕES SUPERFICIAIS DA PELE



2 x dia, 5 dias

Mais comodidade  
Menos aplicações  
Menor duração de tratamento

Medicamento sujeito a receita médica.  
PCM revisto pela publicação.  
\* Decree RAB. 10/17 Ago2007

trata rapidamente o impetigo



FCM - Farm. Lda

COMO DE IMPETIGOS, IMPETIGO DE VARIAS



# Farmacogenómica – os genes que marcam a diferença

Todos os indivíduos são diferentes, é o nosso ponto de partida. Entre outras situações, os factores ambientais tornam-nos diferentes uns dos outros. Além disso, o nosso genoma permite-nos ser únicos: calçamos números de sapatos diferentes, temos tipos de pele diferentes, temos tamanhos de roupa diferentes.

Então por que razão devemos achar que respondemos de forma igual a um determinado fármaco?

A verdade é que o nosso património genético, entre outras coisas (idade, raça, sexo, terapêutica concomitante...), contribui de forma pertinente para a eficácia e para a tolerabilidade de um fármaco de indivíduo para indivíduo.

Numa população as doses administradas de um mesmo fármaco são diferentes mediante as características dos indivíduos, mas, para a mesma dose, em indivíduos diferentes, podemos ainda ter respostas diferentes, que vão desde o efeito máximo até aos efeitos adversos, passando mesmo por uma possibilidade de não resposta à dose indicada.

O eterno segredo está, então, em descobrir o medicamento certo, na dose certa, para o doente certo. Tarefa crítica esta num mundo padronizado como é o mundo em que vivemos e em que as subpopulações criadas, mediante o perfil de resposta a um fármaco, são muito heterogêneas, podendo dentro dela entrar o limite mínimo e o limite máximo da escala terapêutica que pretendemos atingir.

Actualmente, as prescrições são na generalidade estabelecidas com base empírica até se ajustar a dose mais correcta para um determinado indivíduo – estratégia esta que pode causar reacções inesperadas em alguns casos.

É então objectivo fulcral neste jogo obter a máxima efectividade com o mínimo de reacções adversas para cada esquema terapêutico – o mesmo equivale dizer: obter a máxima efectividade com a máxima segurança.

A farmacogenómica abre horizontes a uma optimização da terapêutica baseada nestes critérios. É um passo primordial para a terapêutica personalizada.

O que é necessário então?

Será necessário que as correlações sejam geneticamente identificadas e que a relação entre o genótipo e essa resposta tenha validade diagnóstica.



**Dr.ª Nélia Gouveia**  
Farmacêutica. Gestora de formação na Escola de Pós-graduação em Saúde e Gestão

Numa população as doses administradas de um mesmo fármaco são diferentes mediante as características dos indivíduos, mas, para a mesma dose, em indivíduos diferentes, podemos ainda ter respostas diferentes, que vão desde o efeito máximo até aos efeitos adversos, passando mesmo por uma possibilidade de não resposta à dose indicada.

A identificação e a caracterização de um largo número de polimorfismos genéticos (biomarcadores) de enzimas responsáveis pelo metabolismo e de moléculas transportadoras, numa determinada população, poderão revelar conhecimentos importantes acerca dos mecanismos interindividuais e suas diferenças na resposta aos fármacos.

Até à data, o impacto da farmacogenómica na medicina é mínimo e o grande desafio está em perceber as interacções ambiente-genoma.

Destacamos aqui dois exemplos de utilização das potencialidades da farmacogenómica na prática clínica que a passo a passo vão ganhando terreno na rotina hospitalar.

## As enzimas responsáveis pelo metabolismo

São relativamente poucas as enzimas que são responsáveis pela metabolização da grande parte dos fármacos usados actualmente. Existe um número significativo de polimorfismos destas enzimas e alguns deles podem resultar em ausência de resposta terapêutica ou, por outro lado, numa resposta exacerbada. Surgem assim algumas evidências que sugerem que os SNP (*single nucleotide polymorphism*) existentes em genes que codificam

moléculas transportadoras, enzimas responsáveis pelo metabolismo, enzimas envolvidas na biossíntese e reparação do DNA podem determinar a eficácia e a toxicidade de um determinado fármaco para um indivíduo portador dessas diferenças.

As enzimas mais importantes responsáveis pelo metabolismo hepático dos fármacos fazem parte do complexo citocromo P450. O citocromo P450 é responsável, entre outras, pelas reacções de oxidação que ocorrem no metabolismo de vários fármacos ao nível do fígado, como, por exemplo, da

ciclosporina e do tacrolimus, que são usados frequentemente na terapêutica imunossupressora que precede o transplante de órgãos.

As famílias CYP1, CYP2 e CYP3 codificam as enzimas que participam na maioria das biotransformações de fármacos. As restantes famílias de citocromo P450 são importantes no metabolismo de compostos endógenos, como os estrogénios e os ácidos gordos.

As variações genéticas nos genes que codificam os CYP2D6 e CYP2C19 têm um importante papel na forma como o doente metaboli-



na o fármaco e na consequente resposta terapêutica. Estas variações de resposta podem ajudar a individualizar tratamentos através da selecção de fármacos mais apropriados e do ajuste das respectivas doses.

Entre 20 e 25% dos fármacos usados são metabolizados pelo menos em parte pelo CYP2D6. Indivíduos com cópias activas do gene metabolizam muito mais rapidamente do que indivíduos com falta funcional do CYP2D6, que metabolizam mais lentamente, produzindo alterações profundas nas características farmacodinâmica/farmacocinéticas. Os fármacos metabolizados por esta isoenzima incluem agentes cardiovasculares, antidepressivos, antipsicóticos e derivados da morfina sendo que dados farmacocinéticos sugerem ajustes de doses que atinjam os 28-60% da dose normal nos metabolizadores lentos e 180-140% nos ultra-rápidos.

Por outro lado, muitos destes fármacos produzem metabolitos activos, o que tende a complicar a interpretação da relação entre toxicidade e eficácia.

Os polimorfismos das enzimas do metabolismo dão origem a três subgrupos distintos de indivíduos que têm diferenças na sua habilidade para metabolizar os fármacos em metabolitos activos ou inactivos: metabolizadores extensos (metabolismo eficiente), metabolizadores lentos (indivíduos com deficiências no metabolismo como mutações ou deleção de ambos os alelos de um gene) e metabolizadores ultra-rápidos (superexpressão do gene resultante da sua amplificação).

Doses padronizadas de um fármaco com janela terapêutica estreita podem produzir reacções adversas, toxicidade ou diminuição da eficácia nos metabolizadores lentos, enquanto que a mesma dose, quando administrada a um metabolizador ultra-rápido, poderá ser insuficiente para produzir o efeito desejado.

O CYP2D6, por exemplo, influencia a eficácia de um pró-fármaco, ou seja, os metabolizadores ultra-rápidos com doses elevadas de codeína produzem elevadas doses de morfina causando efeitos adversos no organismo. Por outro lado, a ausência da isoenzima nos metabolizadores lentos pode reduzir a eficácia dos pró-fármacos que requerem a activação da CYP2D6, disso sendo exemplo também o tramadol, uma vez que o fármaco não é transformado no seu metabolito activo.

A frequência de alelos variantes nestas famílias varia de acordo com a população. Muitos destes polimorfismos codificam enzimas inactivas. Estas enzimas inactivas podem produzir reacções adversas em alguns doentes, pois estes acabam por ter uma actividade metabólica menor (exemplo, os efeitos adversos da risperidona metabolizada maioritariamente pela CYP2D6). De forma similar, os inibidores da bomba de prótons, metabolizados pela CYP 2C19, podem provocar reacções adversas em indivíduos com polimorfismos nesta enzima. A mesma dose poderá provocar respostas três a 12 vezes maiores em metabolizadores lentos em relação aos extensos.

Outro exemplo é o risco de hemorragia em indivíduos a tomar varfarina que sejam portadores dos alelos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3.

O epitélio intestinal e o fígado contêm a maior quantidade de CYP3A,

sendo esta enzima responsável pelo metabolismo de mais de metade dos fármacos administrados, podendo a sua actividade variar entre os membros de uma população. Além disso, esta enzima pode sofrer indução (rifamicina) ou inibição (bloqueadores dos canais de cálcio), dependendo dos fármacos administrados. As variações interindividuais registadas com fármacos imunossuppressores como a ciclosporina e o tacrolimus podem ser devidas a diferenças na expressão dos genes CYP3A4 e 3A5.

Actualmente, existem no mercado alguns testes baseados na tecnologia *microarrays* que permitem determinar qual o perfil metabólico dos indivíduos. Este teste poderá ser prescrito antes de o médico indicar ao doente os medicamentos necessários, podendo assim ajustar a dose certa para o doente em causa.

### A farmacogenómica e o tratamento para o cancro

A oncologia é, sem dúvida, um campo onde a intervenção da farmacogenómica poderá ter um impacto bastante positivo. Nesta área da medicina as terapêuticas utilizadas envolvem fármacos com uma janela terapêutica muito estreita, o que significa dizer que um pequeno engano poderá trazer

situações complicadas para o doente.

A leucemia linfoblástica aguda nas crianças e o cancro da mama nas mulheres são dois exemplos de utilização de técnicas de farmacogenómica na optimização da terapêutica.

### Leucemia linfoblástica aguda

As tiopurinas são fármacos usados no tratamento da leucemia linfoblástica aguda, sendo metabolizadas pela TPMT (tiopurina-metiltransferase), cuja actividade determina a eficácia e a toxicidade destes fármacos. Doentes com uma deficiência hereditária na TPMT correm o risco de toxicidade hematopoiética grave quando expostos a doses *standard* de tiopurinas.

Foi desenvolvido num hospital pediátrico dos Estados Unidos da América um teste genético capaz de predeterminar os níveis de actividade da TPMT com base na existência ou não de alelos associados à deficiência em causa. A concordância entre o genótipo e o fenótipo nesta situação é de 100% o que dá garantias de sucesso na utilização do teste.

O ajuste de doses é feito de acordo com o resultado do teste podendo as doses ser diminuídas em 10 a 15 vezes em relação à dose *standard*, permitindo assim que a tiopurina se tome tolerável e efectiva em indivíduos deficientes nesta enzima.

### Cancro da mama

Outro exemplo clássico é o cancro da mama e o tratamento com trastuzumab. A utilização deste fármaco está dependente da expressão de genes de receptores HER2 («Human Epidermal growth factor Receptor»



type 2»), ou seja, receptor tipo 2 do factor de crescimento epidérmico humano. A proteína HER2 é um produto de um proto-oncogene específico, um gene com potencial para causar o aparecimento de cancro. A sobreexpressão deste gene irá determinar a utilização deste fármaco e está relacionada com um mau prognóstico: aumento do tumor, formação de metástases e resistência aos agentes quimioterápicos. O trastuzumab é um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor em causa com grandes resultados terapêuticos quando associado à quimioterapia convencional.

O objectivo é, antes de iniciar a terapêutica com este fármaco, pre-determinar a expressão dos receptores HER2, pois sabe-se que este só será eficaz em tumores que sobreexpressam este receptor. Esta predeterminação permite uma optimização da terapêutica com um uso racional do fármaco.

Outro teste recentemente desenvolvido para o cancro da mama auxilia os clínicos a fazerem um *follow-up* adequado de uma doente que já teve cancro e que poderá vir a desenvolvê-lo novamente. O teste genético holandês MammaPrint, cujo kit é comercializado desde 2005, determina o grau de agressividade do cancro da mama. O exame calcula como o cancro vai responder aos tratamentos preventivos para evitar a metástase. O teste foi elaborado a partir de um mapeamento genético de tumores de mama – no total, foram analisadas as características de tipos de cancro de 15 mil pacientes europeias e americanas, em vários estádios da doença. Os médicos isolaram os 70 genes ligados ao cancro de mama mais frequentes e criou-se então um banco de dados com informações sobre o comportamento desses genes na evolução dos tumores.

A pertinência deste teste está no facto de, após a remoção dos tumores, muitas das mulheres passarem por quimioterapia para reduzir as hipóteses de reincidência do cancro. No entanto, estudos mostraram que a maioria delas não teriam reincidência mesmo sem a quimioterapia. O novo teste poderá ajudar os médicos e pacientes a decidir se algumas mulheres poderão evitar a quimioterapia e os seus efeitos colaterais.

### Em que medida a farmacogenómica mudará a prática clínica

O potencial da farmacogenómica, como campo do diagnóstico molecular, é enorme e poderá vir a ser utilizado diariamente como rotina pelos clínicos para a selecção da terapêutica e das doses para cada doente. A farmacogenómica tem a possibilidade de providenciar dados específicos dos doentes através dos quais a selecção da medicação e das doses pode ser individualizada e optimizada.

Tudo isto poderá ser benéfico para a saúde pública no seu todo, uma vez que o que se tenta sempre é maximizar a eficácia e a segurança tendo em conta o perfil individual de cada doente.

No entanto, quais poderão ser os vários motivos para que a farmacogenómica ainda não faça parte da rotina hospitalar? Talvez por ainda

não ser suficientemente atractiva, por não apresentar provas inequívocas do seu sucesso, ainda não despertou o interesse da maioria dos clínicos e consequentemente este campo do conhecimento não é usado frequentemente enquanto ferramenta terapêutica. Os custos são elevados e são levantados alguns problemas éticos com a genotipagem de cada indivíduo. No entanto, será que os custos da medicina com base empírica não sairão mais caros do que a utilização de ferramentas específicas para este fim?

É uma pergunta que fica no ar até à apresentação de estudos que provem de forma taxativa as vantagens da utilização da farmacogenómica como rotina. Se é já certa em algumas patologias, ainda ficam algumas dúvidas noutras. Uma coisa temos de admitir: numa época em que nos preocupamos com o uso racional dos medicamentos, esta nova área do conhecimento poderá, sem dúvida, ajudar a uma utilização correcta nas doses certas, com a vantagem de ser um passo para a terapêutica individualizada que respeita as diferenças de cada um. É, sem dúvida, um contributo para a morbilidade evitável, o que significa dizer que é um contributo valioso para dois objectivos essenciais quando se fala em ganhos em saúde: diminuição dos problemas relacionados com a segurança e aumento da efectividade dos medicamentos. ■

*Nota: São co-autores deste artigo o Prof. Doutor Luís Nunes, professor auxiliar do Departamento de Saúde Pública da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, e a Prof.ª Doutora Isabe Vitória Figueiredo, professora auxiliar do Laboratório de Farmacologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.*

### Bibliografia

- Johnson Julie A., Bootman J. Lyle, Evans W.E., Hudson R.A., Knoell D., Simmons L., Straubinger R., Meyer S., 2002. Pharmacogenomics: a scientific revolution in pharmaceutical sciences and pharmacy practice. Report of 2001-2002. Academic Affairs Committee. American Journal of Pharmaceutical Education. American Journal of Pharmaceutical Education. 6:12S-15S.
- Shastry B. S., 2005. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *The Pharmacogenomics Journal*. 6:16-21.
- Bansal V., Kumar V., Medhi B., 2005. Future Challenges of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *JK Science*. 7:176-179.
- Eichelbaum M., Ingelman-Sundberg M., Evans W.E. 2006. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Annu. Rev. Med.* 57:119-137.
- Evans W. E. 2006. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualized drug therapy. *British Medicine Journal*.
- Evans W.E., McLeod H.L. 2003. Pharmacogenomics – Drug disposition, drug targets and side effects. *N Engl J Med.* 348(6): 538-549.
- Lindpaintner K. 2002. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 1:463-469.
- Mayer U.A. 2004. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet.* 5:669-676.
- Norton R.M. 2001. Pharmacogenomics and Individualized Drug Therapy. *Medscape Pharmacotherapy*.
- Sadée W. 2006. Pharmacogenomics. *British Medicine Journal*. 319:1-4.
- Weinshilboum R. 2003. Inheritance and Drug Response. *N Engl J Med.* 348(6): 529-537.
- Weinshilboum R., Wang L. 2004. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nat Rev Drug Discov.* 3:739-748.