Benefícios da farmacogenética para o direcionamento correto do tratamento farmacológico ao paciente: revisão integrativa

Benefits of pharmacogenetics for the correct orientation of the patient's pharmacological treatment: an integrative review

DOI: 10.46919/archv3n2espec-006

Recebimento dos originais: 31/01/2022
Aceitação para publicação: 28/02/2022

Bruno Morais Kos
Instituição: Centro Universitário Santo Agostinho
Endereço: Av. Prof. Valter Alencar, 665 - São Pedro, Teresina - PI, CEP: 64019-625
E-mail: bruno.kos@outlook.com

Grazielly Lima Queiroz
Instituição: Centro Universitário Santo Agostinho
Endereço: Av. Prof. Valter Alencar, 665 - São Pedro, Teresina - PI, CEP: 64019-625
E-mail: graylima05@hotmail.com

Alessandra Camillo da Silveira Castello Branco
Instituição: Centro Universitário Santo Agostinho
Endereço: Av. Prof. Valter Alencar, 665 - São Pedro, Teresina - PI, CEP: 64019-625
E-mail: alessandracscb@gmail.com

RESUMO
Introdução: A farmacogenética é uma área focada no entendimento e compreensão do metabolismo de fármacos, a partir dos genes do paciente, para melhorar o tratamento terapêutico. Objetivo: Revisar a literatura científica com a finalidade de verificar os benefícios da farmacogenética diante de alterações por polimorfismo em fármacos. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando estudos indexados em bases de dados, através de uma estratégia de busca baseada no acrônimo PICO. Resultados e Discussão: Foram encontrados 25.446 estudos, sendo 10 artigos selecionados através do critério de inclusão e exclusão estabelecidos. Dentre as possíveis modificações nas isoformas das enzimas na família da CYP 450, foram destacadas as CYP2C9 e CYP2D6. Classes farmacológicas como antidepressivos, anticoagulantes e inibidores de bomba de prótons apresentam ter interferência em sua eficácia pela expressão das enzimas metabolizadoras. Considerações finais: Infere-se que houve benefícios significativos utilizando a aplicação da farmacogenética para o tratamento individual ao paciente.

Palavras-chave: farmacogenética, tratamento, paciente.

ABSTRACT
Introduction: pharmacogenetics is an area focused on understanding and comprehending drug metabolism from the patient's genes to improve therapeutic treatment. Objective: to review the scientific literature to prove the benefits of pharmacogenetics in the face of drug polymorphism alterations. Methodology: this is an integrative review, using studies indexed in databases, by means of a search strategy based on the acronym pico. Results and discussion: 25,446 studies were found, and 10 articles were selected according to the established inclusion and exclusion criteria. Among the possible modifications in the isoforms of cyp 450 family enzymes, cyp2c9 and cyp2d6 were highlighted. Pharmacological classes such as antidepressants, anticoagulants and proton pump inhibitors present interferences in their efficacy due to the

expression of metabolizing enzymes. Final considerations: it is inferred that there were significant benefits using the application of pharmacogenetics for the individual treatment of patients.

Keywords: pharmacogenetics, treatment, patient.

1 INTRODUÇÃO

Genes são formados por uma molécula orgânica chamada DNA (ácido desoxirribonucleico), composta por uma sequência específica de nucleotídeos (CHEN *et al*., 2021). A partir dela, é possível haver a síntese de proteína, mecanismo de produção determinado pelo DNA, que acontece em fases de transcrição e tradução através do RNA (ácido ribonucleico) (ROBLES-PIEDRAS *et al*., 2021). Por ser uma estrutura complexa, há possibilidade de variações nessas sequências em um ou mais indivíduos, sendo denominado de polimorfismo genético (CHEN *et al*., 2021).

O polimorfismo em genes pode alterar a expressão das proteínas, modificando os sítios de ligação, quantidade e atividade dos substratos dependentes (OLIVEIRA *et al*., 2019). A influência em fármacos é evidente, uma vez que as enzimas desempenham papel fundamental no transporte, metabolismo e ação no organismo (ROBLES-PIEDRAS *et al*., 2021). Estas variações têm efeito na resposta do tratamento, alterando os parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos que era esperado (OLIVEIRA *et al*., 2019).

Apesar dos polimorfismos genéticos deixarem incerta a segurança e eficácia de um fármaco, áreas como a farmacogenética e farmacogenômica propõem possíveis soluções a este problema em vários tratamentos (OLIVEIRA *et al*., 2019). Durante os últimos anos, a farmacogenética foca no entendimento dos efeitos de cada gene, buscando a compreensão das influências genéticas na resposta terapêutica dos medicamentos (ROBLES-PIEDRAS *et al*., 2021). Isto possibilita o entendimento do comportamento de determinado fármaco ou classe em um indivíduo, para direcionar um tratamento mais eficiente e com grandes chances de evolução (CHEN *et al*., 2021).

2 OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura científica acerca dos benefícios da farmacogenética diante de alterações por polimorfismo em fármacos.

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa, realizada em setembro de 2021, fundamentada em artigos científicos selecionados nas bases de dados Medline, Lilacs e Science Direct. A busca dos estudos foi conduzida a partir da seguinte pergunta norteadora: “Quais são

os benefícios da aplicação da farmacogenética diante de alterações em genes causados por polimorfismo durante a utilização de fármacos?".

Para a busca dos artigos na plataforma de pesquisa foram utilizadas as seguintes estratégias de busca elaborada com descritores indexados na plataforma Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): (*patient* OR *adult* OR *elderly*) AND (*Pharmacogenetics* OR *Pharmacogenomics*) AND (*therapeutics* OR *treatment* OR *drug*) e (paciente OR adulto OR idoso) AND ("farmacogenética" OR "farmacogenômica") AND (terapêutica OR tratamento OR medicamento).

Os filtros de busca utilizados foram: base de dados – MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SCIENCE DIRECT (Elsevier); assunto principal – farmacogenética; período de publicação: últimos dez anos (2011-2021); tipos de estudos – fatores de riscos, estudos prognósticos, pesquisas qualitativas, estudos de prevalência, estudos de diagnósticos, estudos de etiologia, estudos observacionais, estudos de rastreamento, estudos de coorte, estudo caso-controle, bem como ensaios clínicos controlados.

Os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa foram: estudos cujo título apresente relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após leitura dos resumos apresentaram relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos que após a leitura na íntegra apresentassem relação direta com os objetivos da pesquisa, estudos disponíveis na íntegra e com disponibilidade gratuita, estudos de diversas naturezas científicas. Os critérios de exclusão estabelecidos para esta pesquisa foram: estudos repetidos nas bases de dados, revisões de literatura, trabalhos de conclusão de curso (monografia, dissertação e tese), cartilhas e outros materiais que não são artigos científicos (resumos, resumos expandidos, trabalhos completos), artigos em idiomas de difícil compreensão (japonês, chinês, entre outros).

A análise do nível de evidência científica ocorreu mediante as recomendações para revisões integrativas da literatura relatadas no estudo de Tavares de Souza; Dias da Silva e De Carvalho (2010): nível 01: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; nível 02: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; nível 03: evidências de estudos quase experimentais; nível 04: evidências de estudos descritivos (não experimentais) ou com abordagem qualitativa; nível 05: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; nível 06: evidências baseadas em opiniões de especialistas.

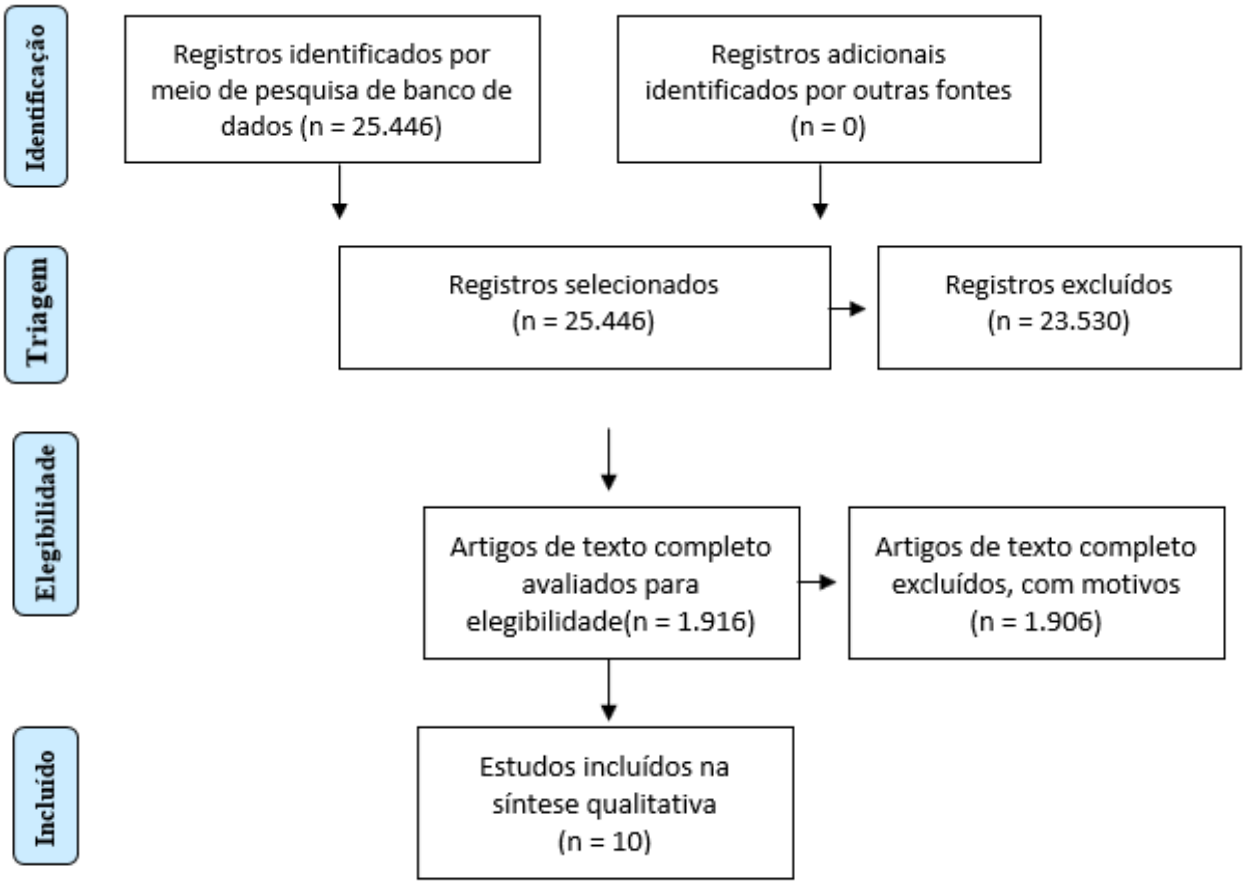
A partir disso, as informações referentes à etapa de seleção dos artigos foram organizadas sistematicamente utilizando adaptação do fluxograma Prisma 2009 para revisões sistemáticas.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 25.446 estudos, sendo excluídos 25.436 devido aos seguintes critérios: 16.735 incompletos ou pagos; 6.769 eram teses, dissertações, artigo de opinião e outras revisões; 26 duplicados e

1.906 por fuga ao tema elucidado no objetivo proposto. Apenas 10 estudos foram considerados legíveis para esta revisão integrativa, conforme apresentados na figura 1.

Figura 1: Fluxograma representativo da metodologia de inclusão dos artigos neste estudo



Fonte: os autores, 2021

Todo fármaco que entra no organismo, principalmente via oral, são convertidos e geram metabólitos com características que garantem mais solubilidade em água, facilitando sua excreção através da urina (BOSÓ *et al*., 2012). Este processo ocorre dentro do sistema hepático, através de enzimas da família do citocromo P450 (CYP 450), participando do metabolismo, que pode ser afetado pelo polimofismo em genes, responsáveis por sintetizar estas enzimas (BOSÓ *et al*., 2012). Com esta alteração nas reações de Fase I (oxidação, redução e hidrólise) e Fase II (conjugação, acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação), estes metabólitos podem ser alterados, modificando sua eficácia e ação esperada no organismo (ROBLES-PIEDRAS *et al*., 2021).

Em decorrência de haver muitos medicamentos utilizados na clínica, torna-se um problema quando metabolizados por enzimas cujos genes exibem polimorfismos genéticos, principalmente em várias isoformas do citocromo P450 (GREDEN *et al*., 2019). Para cada indivíduo, define-se características únicas sobre seu perfil metabólico como: metabolizadores rápidos, intermediários e lentos (BOSÓ *et al*., 2012).

Em cada perfil, há um aumento, diminuição ou ausência das enzimas metabolizadoras, provocando desde a ineficácia do fármaco até quadros de toxicidades por altas concentrações plasmáticas (GREDEN *et al*., 2019).

Diversas classe farmacológicas sofrem influência destas alterações. Os inibidores da bomba de prótons, catalisados principalmente pela CYP2C19, tem seu efeito alterado em decorrência a fenótipos distintos (KEARNS; LEEDER; GAEDIGK, 2010). Em um estudo clínico, uma dose de 20 mg de omeprazol, o pH intragástrico dos metabolizadores lentos foi de 4,5, em metabolizadores extensivos heterozigóticos foi de 3,3, enquanto o de metabolizadores extensivos foi de 2,1, apontando alterações significativas (BOSÓ *et al*., 2012).

A varfarina, medicamento anticoagulante, gera um metabólito inativo por reação de hidroxilação pela enzima CYP2C9, tem exposição a vários polimorfismos no gene codificador da enzima (NOGUEIRA *et al*., 2021). Estes fatores causam influência na variação da resposta deste fármaco, causando risco de aumento da susceptibilidade hemorrágica (STEIN *et al*., 2020). Por haver sempre a necessidade de monitoramento das concentrações e ajuste constante da dose, este fármaco requer muita atenção em pacientes com risco de tromboses (NOGUEIRA *et al*., 2021).

Em um estudo clínico envolvendo 685 pacientes voluntários, foram separados em um grupo guiados ao tratamento com doses de acordo com os testes farmacogenômica associado a 10 genes, rastreando o fenótipo CYP2D6, identificando como metabolizadores fracos (BRADLEY *et al*., 2018). Em comparação com o grupo controle, utilizando dose do tratamento padrão, houve uma melhora significativa no quadro de ansiedade ou depressão bipolar (BRADLEY *et al*., 2018). Outro estudo clínico com 1.167 pacientes, apontou que o teste farmacogenômico não melhorou significativamente os sintomas em casos de depressão maior, mas sim as taxas de resposta e remissão em relação ao tratamento padrão (GREDEN *et al*., 2019).

Outros polimorfismos alteram os transportadores de fármacos, como a glicoproteína-P (GpP), ligada ao gene ABC1, alterado ao biodisponibilidade de fármaco utilizados para insuficiência cardíaca como os digitálicos (STRAGLIOTTO; PAIS, 2021). Alterações em genes que codificam receptores de membrana também apresentam polimorfismos, principalmente aos medicamentos que se ligam aos receptores adrenérgicos, ocorrendo uma dessensibilização e diminuído a resposta terapêutica desejada (SOUZA *et al*., 2018).

Assim, é bem descrita a necessidade de realizar testes com populações caracterizadas geneticamente, para trazer um maior segurança envolvendo medicamentos com altas chances de exposição ao polimorfismo (ROBLES-PIEDRAS *et al*., 2021). Ao conhecer melhor as necessidades clínicas individuais de cada paciente, torna-se mais favorável o alcance do sucesso terapêutico (OLIVEIRA *et al*., 2019).

5 CONCLUSÕES

Diante do exposto, fica evidente os benefícios da farmacogenética para o tratamento direcional e único para atender as necessidades clínicas do paciente. Ao realizar o mapeamento genético dos genes que sintetizam enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos, principalmente da família do citocromo 450, torna mais preciso a utilização de doses, eficácia e biodisponibilidades no organismo, elevando a ação terapêutica desejada. É visível a necessidade de estudo clínicos, relatos de campo, além de estudos in silico para elucidar a influência do polimorfismo em mais classes farmacológicas, para complementar os dados apresentados nesta revisão.

REFERÊNCIAS

BOSÓ, Virginia *et al*. Renal Transplantation Recipients with AA Genotype in SNP rs4244285 of CYP2C19 Show An Increase in Hospital Stay Duration and Allograft Dysfunction Probably Due to Increased Tacrolimus Levels Caused by Interaction with Omeprazol: 1624. Transplantation, v. 94, n. 10S, p. 892, 2012.

BRADLEY, Paul *et al*. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: a randomized clinical trial demonstrating clinical utility. Journal of psychiatric research, v. 96, p. 100-107, 2018.

CHEN, Xuemin *et al.* Structure of an activated DNA-PK and its implications for NHEJ. Molecular Cell, v. 81, n. 4, p. 801-810. e3, 2021.

GREDEN, John F. *et al.* Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient-and rater-blinded, randomized, controlled study. Journal of psychiatric research, v. 111, p. 59-67, 2019.

KEARNS, Gregory L; LEEDER, J. Steven; GAEDIGK, Andrea. Impact of the CYP2C19* 17 allele on the pharmacokinetics of omeprazole and pantoprazole in children: evidence for a differential effect. Drug Metabolism and Disposition, v. 38, n. 6, p. 894-897, 2010.

SOUZA, Marcela Tavares; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Einstein (São Paulo), v. 8, p. 102-106, 2010.

NOGUEIRA, Carolina *et al*. Farmacogenética da varfarina como ferramenta de apoio na decisão terapêutica para prevenção de eventos tromboembólicos em idoso frágil com fibrilação atrial. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo, p. 190-190, 2021.

OLIVEIRA, Amanda Alves *et al.* POLIMORFISMOS GENÉTICOS E DOENÇAS HUMANAS NA ERA DA BIOINFORMÁTICA. Ponta Grossa: Atena, 2019.

ROBLES-PIEDRAS, Ana Luisa *et al.* Farmacocinética, Farmacogenómica y Variabilidad interindividual. Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, v. 9, n. 18, p. 65-67, 2021.

SOUZA, Amanda Freire *et al.* Polimorfismo Genético na Insuficiência Cardíaca. Revista de Biotecnologia & Ciência, v. 7, n. 2, 2018.

STEIN, Ricardo *et al*. Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 115, p. 690-700, 2020.

STRAGLIOTTO, Isabela Ferreira; PAIS, Thiago Martins. O PAPEL DOS TESTES GENÉTICOS NA FARMACOGENÉTICA. Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management, v. 17, n. 4, 2021.