

Globethics Repository

The logo for Globethics, featuring the word "Globethics" in white sans-serif font on a blue rectangular background.

Aspetos éticos em farmacogenómica [Ethical aspects in pharmacogenomics]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see <https://www.globethics.net>. Data and content policy of Globethics Repository see <https://repository.globethics.net/pages/policy>.

Item Type	Article
Authors	Monteiro, Carolino
Publisher	Conselho Nacional de tica para as Ci ncias da Vida
Rights	With permission of the license/copyright holder
Download date	2026-07-06 12:16:32
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/226473

Aspetos éticos em farmacogenómica

Carolino Monteiro

A Farmacogenética é uma área científica que estuda o modo através do qual o genoma influencia a resposta do organismo humano aos fármacos.

A primeira referência de variabilidade individual remonta a Pitágoras que, em 510 a.C., descreveu a variação na incidência de anemia hemolítica em resposta à ingestão de favas. Todavia, hoje, as variações individuais nas respostas às terapêuticas são familiares a todos os profissionais de saúde e sabe-se que a administração de um fármaco a um indivíduo pode resultar numa resposta benéfica, nula ou adversa.

Em 1957, pela primeira vez é colocada a hipótese de que quer a toxicidade induzida por fármacos quer a ausência da sua eficácia possam ser devidas a diferenças genéticas que se traduzem em deficiências enzimáticas, e, no fim dos anos noventa, o termo farmacogenómica emerge associado às aplicações industriais da genómica na criação de novos fármacos.

De modo a situar-se *a priori* o tema, e a sua relevância, refere-se que nos Estados Unidos da América morrem, anualmente, entre 100 a 180 mil pessoas por reacções adversas a fármacos, o que constitui um sério problema de saúde pública. Decorrentes do Projecto do Genoma Humano, foram já identificadas mais de 3 milhões de variações genéticas, muitas das quais poderão estar relacionadas, por exemplo, com a susceptibilidade a desenvolver-se uma determinada doença ou com a capacidade de resposta a fármacos. A ciência, agora de modo mais estruturado e com estratégias mais bem definidas, começa a utilizar esta informação para prever, para

certos indivíduos, a eficácia, ineficácia ou toxicidade de um determinado fármaco.

A farmacogenómica e a sua aplicação prática, a farmacogenética, têm, assim, como propósito, elucidar como determinadas variações pontuais nos genes de um indivíduo afetam a sua resposta aos fármacos administrados. No presente, os testes farmacogenéticos podem ajudar o clínico a projetar o melhor tratamento a dar aos doentes, nomeadamente em várias formas de cancro, em patologias do foro psiquiátrico e na vertente cardiovascular.

Uma informação detalhada e atualizada sobre variações genéticas e resposta a fármacos pode ser encontrada na "Pharmacogenomics Knowledge Base" ([http:// www. pharmgkb. org/](http://www.pharmgkb.org/)), base de dados que constitui parte da rede de investigação em farmacogenómica dos National Institutes of Health (NIH-USA).

Um aspeto expectável nos avanços da farmacogenómica é a identificação da "farmacocinética de alto risco", geneticamente determinada – termo cunhado para descrever uma droga que está associada a uma via única, ou de bioativação ou de inativação. Assim, se estão presentes variantes associadas a perda de função é de prever uma enorme variação nos efeitos de uma molécula.

Ainda na decisão terapêutica, cita-se que são requeridos, de modo sistemático, testes genéticos para o Abacavir (para a infecção por HIV), por risco de hipersensibilidade no caso de portadores do alelo HLA-B*5701. O genótipo do doente é determinado com o recurso a sondas imobilizadas e, no caso de ser HLA B57*1, há a recomendação da não administração do fármaco. Há a informação de este procedimento estar recomendado e implementado em todos os serviços de infeciologia nacionais.

Um outro exemplo a relevar é o da Varfarina, que é, atualmente, um excelente modelo no âmbito da farmacogenética, por rotina. A Varfarina, que em doses não ajustadas expõe o doente a um aumento de risco, foi já alvo de atenção em alguns laboratórios nacionais, relevando o seu potencial preditivo com a introdução da análise de um marcador (VKOR)

entre os vários associados a este fármaco. Presentemente, as plataformas de testes para a Varfarina aprovadas internacionalmente são já várias a que se podem ligar modelos matemáticos que permitem deduzir a dose adaptada a cada indivíduo.

Em 2011, surgiu uma importante publicação científica, já com dados de análise retrospectiva, que inequivocamente aconselha o uso da farmacogenética para apoio à clínica na administração da Varfarina, em rotina, pois é indispensável o estudo simultâneo de vários marcadores e do perfil clínico. Mais, simultaneamente com os algoritmos desenvolvidos e utilizados para determinar a dose mais apropriada deste fármaco, em sintonia com os parâmetros clássicos (peso, área corporal, idade, sexo, etnias, toma de outros fármacos,...) e com a informação clínica, tem vindo a ser relevada dado haver, em alguns casos, uma marcada variação associada principalmente a conjuntos populacionais/étnicos.

Em Portugal, há marcadores fugazmente analisados em rotina, em diferentes unidades de prestação de cuidados de saúde e de investigação de apoio à clínica, na área oncológica, que se traduzem da maior relevância para a adequação da estratégia terapêutica e do seu sucesso, nomeadamente os marcadores denominados EGFR, KRAS, KIT/PDGFR, DPOID e TPMT.

O Tamoxifeno é o exemplo de um fármaco-alvo, uma molécula usada no tratamento do cancro da mama, com diagnóstico positivo para recetores de estrogénio. O Tamoxifeno necessita da bioativação por uma isoforma do citocromo P450, o CYP2D6, que apresenta níveis enzimáticos reduzidos em 7% da população caucasóide. Este olhar é já recomendado pela Food and Drug Administration, dos Estados Unidos da América, dado o seu potencial fármaco-económico, sendo a administração do Tamoxifeno restrita a mulheres com variantes funcionais para o CYP2D6.

A tecnologia de genotipagem na componente farmacogenética

As plataformas DMET (Drug Metabolizing Enzymes and Transporters), desenvolvidas por múltiplas empresas, permitem rastrear o genoma mediante uma análise padronizada de centenas de variantes em centenas de genes relacionados com a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos, permitindo prever associações entre as variações nos genes responsáveis por estes parâmetros e o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da farmacoterapia.

A solução ideal consistiria na determinação de todos os possíveis polimorfismos existentes no genoma e na sua análise. Todavia, o tempo necessário para a interpretação dos dados obtidos sem utilidade imediata para o doente, aumentando os custos associados a esta análise, cria, adicionalmente um dilema ético de acumulação de informação sem aspectos de beneficência direta para a pessoa.

Para além da plataforma DMET, que permite analisar e prever a ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) individual de mais de 200 fármacos, é importante mencionar ainda o Pain Research Panel, desenvolvido em colaboração com a Algynomics, que contém mais de 3.500 marcadores em 370 genes, cujos produtos estão implicados em vias metabólicas que influenciam a perceção à dor, à inflamação e ao humor.

Os avanços registados permitem identificar variações particulares que estão associadas a especificidades de cada tumor, especialmente à presença de alterações distintas em células da mesma entidade tumoral o que condiciona a adaptação de regimes terapêuticos de acordo com as variações presentes. Algumas destas variações podem, aliás, estar em diminuto número e adquirem uma enorme importância, pois podem estar associadas a multirresistências e serem, em janela temporal não definida, as causadoras de recidivas nestes doentes.

Um outro exemplo marcante desta área centra-se na terapêutica pelo Lumiracoxib que, apesar de muito útil, em al-

guns casos, induzia lesões hepáticas graves. A associação desta variabilidade a alelotipos de HLA criou um duplo efeito: um primeiro, a seleção de indivíduos de acordo com o seu perfil após tipagem do HLA, e um segundo, de ressuscitação de um fármaco que iria ser descontinuado, não obstante o seu enorme valor terapêutico para um grupo restrito de doentes.

Recentemente, os Genome Wide Association Studies (GWAS) têm permitido a identificação de novas variações genéticas e ainda de novos *loci* que são candidatos à compreensão de novos mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos.

A farmacogenómica requer uma educação dos clínicos na utilização da informação genética e nos seus limites. Há, atualmente, um consórcio internacional que redige as recomendações para a utilização da farmacogenética na prática clínica, dando, aos que se iniciam nesta prática, um guia prático e útil.

Neste contexto, e no futuro, cita-se a necessidade de registos eletrónicos dos doentes com as regras internacionais de respeito pela confidencialidade e privacidade, que disponibilizem tal informação aos clínicos, de modo fácil e rápido, para os apoiar nas decisões em tempo real.

Esta necessidade tem maior peso em comunidades multi-étnicas nas quais o perfil de decisão é mais variável decorrente de um background genético, também ele mais complexo.

Em farmacogenética, os testes devem respeitar as regras instituídas para os testes genéticos e, internacionalmente, é consensual que devem ser uma componente separada de outros testes analíticos, pelo que é reforçada a ideia da necessidade da educação dos clínicos na interpretação de dados e de um investimento específico em tecnologias de informação.

Ainda, é considerado como sendo de enorme relevo a educação do público acerca das múltiplas variáveis associadas à aplicação da farmacogenómica, da sua aplicação prática na inclusão e exclusão de doentes, pois tal compreensão pública é imprescindível de modo a serem abolidos ou minimizados os riscos de criação de estigmas sociais, nomeada-

mente os associados a uma decisão de não incluir determinado doente em nenhum protocolo terapêutico.

Aspectos éticos

A introdução da farmacogenómica, ferramenta crucial na medicina personalizada, cria uma discussão nos aspectos de confidencialidade de dados genéticos e na estratificação de populações. Numa sociedade multi-étnica e multicultural há a necessidade de se clarificar que a utilização de informação científica é a base da discriminação, que é uma discriminação positiva e não negativa, isto é, adequar a terapêutica e dose ao património genético individual e não a uma discriminação baseada em factores culturais/étnicos.

A utilização de plataformas com o débito de maior ou menor número de dados polimórficos faz com que sejam, ainda, colocados pontos em discussão: um maior número de dados permite o seu arquivo para o futuro, se necessário, com um esforço financeiro inicial inalterado. Mas o argumento contrário também é real, isto é, para quê reter uma grande quantidade de informação sobre o património genético individual se esta poderá não ser nunca necessária para o indivíduo em causa. Acresce, e não deve ser negligenciada, que a investigação, por ausência de informação, é, neste caso, um elemento negativo no cômputo da discussão.

A falta de acesso a estas metodologias é, no mundo atual, mais um dos aspetos com repercussão ética na saúde sendo evidente a enorme diferença na oferta e na sua utilização em países considerados desenvolvidos em contraste com os não desenvolvidos. Muitas vezes afirma-se que não existem grandes benefícios no recurso à genómica nos países pobres. Esta é uma atitude que faz aumentar o fosso que existe entre muitos países e muitas populações, aumentando as desigualdades, com óbvios dilemas éticos. A aplicação do conhecimento em farmacogenómica em países em desenvolvimento é de importância inquestionável na promoção da equidade.

A enfatizar, há que chamar a atenção para relatórios in-

ternacionais que mencionam que o número de internamentos, com as consequências negativas para os doentes e para os sistemas de saúde, são uma forte razão para se incrementar as políticas de recurso aos dados da farmacogenética, com os métodos mais desenvolvidos da nanotecnologia e com as ferramentas de privacidade e respeito pelo rigor na prática de acesso à informação genética.

Olhando para o futuro, é hoje aceite, principalmente com a reflexão oriunda do International Serious Adverse Events Consortium, que deve ser repensada a atitude de prescrição de um fármaco para o qual se conhece a existência de variações genéticas associadas à respectiva resposta, nomeadamente a associação com a dose a administrar.

Nota final

A farmacogenética permite que o clínico, em vez de basear a decisão da dose inicial do fármaco só a características tradicionais, tenha a possibilidade de utilizar a informação genética para prever a resposta de um indivíduo a uma determinada terapêutica possibilitando, assim, uma escolha do fármaco mais eficaz e uma dosagem mais apropriada ao perfil do doente. Isto significa que a farmacogenética, com o apoio das plataformas nanotecnológicas e dos algoritmos, permite que os indivíduos possam ser tratados com medicamentos mais seguros, evitando reações adversas, aumentando o número de curas efetivas, numa melhoria muito significativa e generalizada da qualidade em saúde, em suma, com vantagem para os doentes e para a economia associada aos sistemas de saúde.

Na área da farmacogenética e do acesso às suas potencialidades e utilidade há que encorajar uma discussão ética a par da discussão científica, criando-se uma visão a longo prazo, iniciando-se novas redes de diagnóstico e investigação e melhorando a coordenação das já existentes, com compromissos claros e ambiciosos face a metas a curto, médio e longo prazos.

A aplicação desta área em países em desenvolvimento poderá criar marcas positivas indeléveis no progresso desses mesmos países e das suas populações de modo mais harmonioso. Este será também um excelente contributo, pois estará associado a investigação em comunidades vulneráveis e, a jusante, será uma contribuição inquestionável na promoção de equidade.

Em pensamento final, salvaguardando e promovendo as questões éticas, a aplicação da farmacogenómica é uma premente necessidade, não um luxo. É, em saúde, um valioso contributo para a justiça social. •