

# FARMACOGENÉTICA

A Farmacogenética estuda como as diferenças genéticas entre os indivíduos podem influenciar na eficácia dos medicamentos, tendo como objetivo personalizar o tratamento de acordo com as características genéticas individuais.

Os fármacos passam por cinco etapas desde sua ingestão até eliminação, sendo estas etapas a absorção, distribuição, interação com os alvos, metabolismo e excreção. Há dois grupos de genes que atuam na resposta aos medicamentos. O primeiro grupo codifica enzimas que influenciam na farmacocinética dos remédios, agindo na sua metabolização e eliminação pelo organismo, determinando os efeitos nocivos e indesejáveis (toxicidade) que o medicamento pode causar no paciente. O segundo grupo consiste nos genes que influenciam na farmacodinâmica, que é a forma que medicamento modifica nosso organismo, determinando os efeitos benéficos (eficácia) do medicamento.

As principais enzimas responsáveis pelo metabolismo dos medicamentos pertencem à família do citocromo P450 (CYP450). Em humanos foram descritos ao menos 18 famílias e 44 subfamílias de CYP450, porém estudos demonstram que entre os medicamentos mais vendidos por prescrição médica aproximadamente 80% são metabolizados pelas famílias 1, 2 e 3 do CYP450, tendo como maiores contribuições as isoenzimas CYP3A4/5 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%) e CYP1A2 (9%).

Porém, muitos dos genes que codificam estas enzimas apresentam variações genéticas que podem causar mudanças na expressão e atividade dessas enzimas, causando os diferentes níveis de resposta que um mesmo medicamento pode ter em diferentes pessoas (Figura 1). Portanto o teste Farmacogenético é fundamental para a um tratamento personalizado, permitindo a escolha do medicamento mais eficaz com menor toxicidade respeitando a individualidade de cada pessoa.

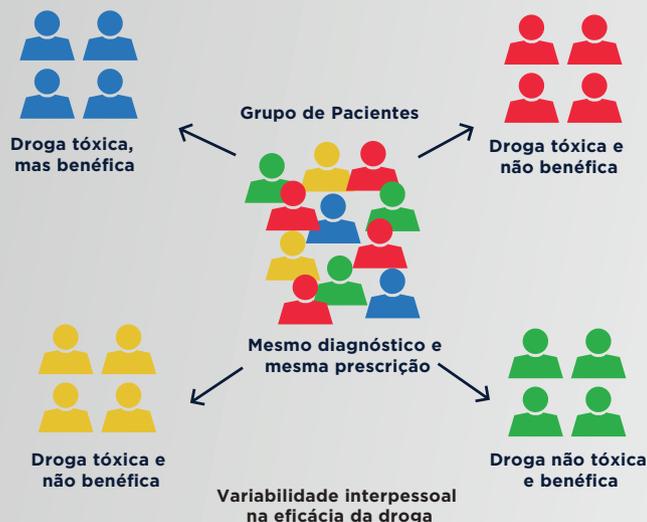
## Perfil genético FG – Basic

O perfil FG – Basic (FG-CYP) proporciona um laudo detalhado que inclui: a velocidade de metabolização, a possibilidade do fármaco gerar efeitos colaterais e a recomendação de posologia. Com estas informações o médico consegue prescrever o medicamento na sua dose ideal, resultando em um tratamento com maior eficácia e uma redução significativa das reações adversas.

Este teste analisa 22 variantes nos seis principais genes do CYP (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5 e CYP1A2), que estão envolvidos na metabolização dos 200 medicamentos mais prescritos na prática clínica (Tabela 1).

GRUPO DE MEDICAMENTOS ANALISADOS		
ALERGIAS E APARELHO RESPIRATÓRIO	ANTICOAGULANTES E ANTIARRÍTMICOS	ANTINEOPLÁSTICOS
ALZHEIMER, PARKINSON E TDAH	ANTIDEPRESSIVOS	ANTIPICSÓTICOS
ANALGÉSICOS	ANTIPILETICOS	COLESTEROL E DIABETES
ANSIOLÍTICOS	ANTI-HIPERTENSIVOS	ESTEROIDES
ANTIBIÓTICOS	ANTI-ENXAQUECAS	GASTROENTEROLOGIA E UROLOGIA

**Tabela 1.** Classificação dos grupos de fármacos analisados no painel FG-CYP



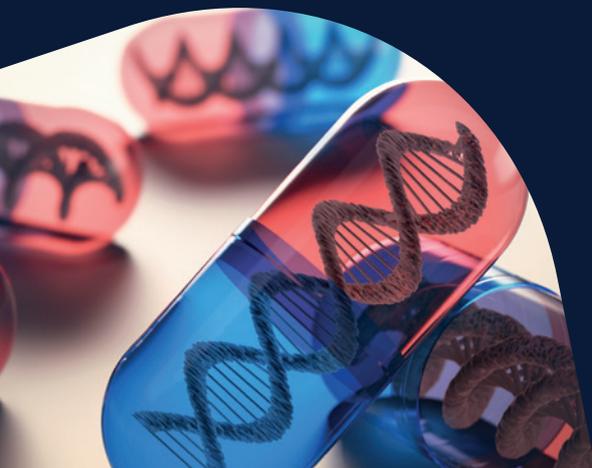
**Figura 1.** Representação dos quatro tipos de resposta que um mesmo fármaco pode produzir na população. Em azul os indivíduos onde o medicamento é eficaz, apesar de demonstrar toxicidade; em vermelho os indivíduos que o fármaco é tóxico e ineficaz; em verde as pessoas que apresentam apenas os efeitos benéficos e em amarelo aqueles onde não é observado nenhum tipo de resposta (nem benéfica nem tóxica). A farmacogenética pode ajudar na indicação correta e na dosagem mais adequada para cada paciente.

## Perfil genético FG- CARDIO

As doenças cardiovasculares possuem causas multifatoriais, dependendo tanto da genética do indivíduo como do seu estilo de vida (fatores ambientais). Apesar dos avanços no tratamento farmacológico, aproximadamente 40 - 60% dos pacientes em tratamento falham em alcançar o efeito esperado da medicação.

O teste FG-CARDIO é indicado para pacientes com doenças cardiovasculares que desejem personalizar o seu tratamento baseado-se no seu perfil genético, ou então indivíduos cujo tratamento farmacológico não apresente os resultados esperados.

Dentro deste perfil de problemas cardiovasculares temos disponíveis quatro opções de painéis. Os mais completos que analisam os medicamentos mais utilizados na prática clínica (FG-CAR e FG-CAVA) e os específicos para Arritmia (FG-CARA) e Hipertensão (FG-CAHI) (Tabela 2).



PAINÉIS FARMACOGENÉTICOS	CÓDIGO DB	VARIANTES	FÁRMACOS ASSOCIADOS
FG CARDIOLOGIA	FG-CAR	49	52
FG CARDIO VASCULAR	FG- CAVA	36	14
FG CARDIO ARRITMIA	FG- CARA	14	5
FG CARDIO HIPERTENSÃO	FG- CAHI	30	33

**Tabela 2.** Painéis farmacogenéticos para doenças cardiovasculares disponíveis em nosso guia de exames.

## Perfil genético FG- NEURO

Dentro os transtornos psiquiátricos a ansiedade, depressão, psicose e epilepsia destacam-se por possuírem elevada incidência na população, além de causarem grande impacto na qualidade de vida dos indivíduos afetados por estes problemas. Apesar da variedade de terapias farmacológicas disponíveis, muitos pacientes apresentam falta de efetividade da medicação ou efeitos adversos graves.

Os Painéis Farmacogenéticos Neuro representam um avanço importante no tratamento personalizado dos transtornos psiquiátricos, proporcionando informações importantes sobre a metabolização dos medicamentos utilizados ou que possam ser prescritos no futuro.

O DB Diagnósticos disponibiliza 4 opções de Painéis voltados a problemas psiquiátricos: Painel de Psicose (FG-NEPS), de Ansiedade e Insônia (FG-AI), Depressão (FG-NEDE) e Epilepsia (FG-NEEP) (Tabela 3).

PAINÉIS FARMACOGENÉTICOS	CÓDIGO DB	VARIANTES	FÁRMACOS ASSOCIADOS
FG NEURO ANSIEDADE E INSÔNIA	FG-AI	22	13
FG NEURO DEPRESSÃO	FG- NEDE	14	16
FG NEURO PSICOSE	FG- NEPS	17	14
FG NEURO EPILEPSIA	FG- NEEP	16	11

**Tabela 3.** Painéis farmacogenéticos associados a problemas neurológicos disponíveis em nosso guia de exames.

## Perfil genético FG - ONCO

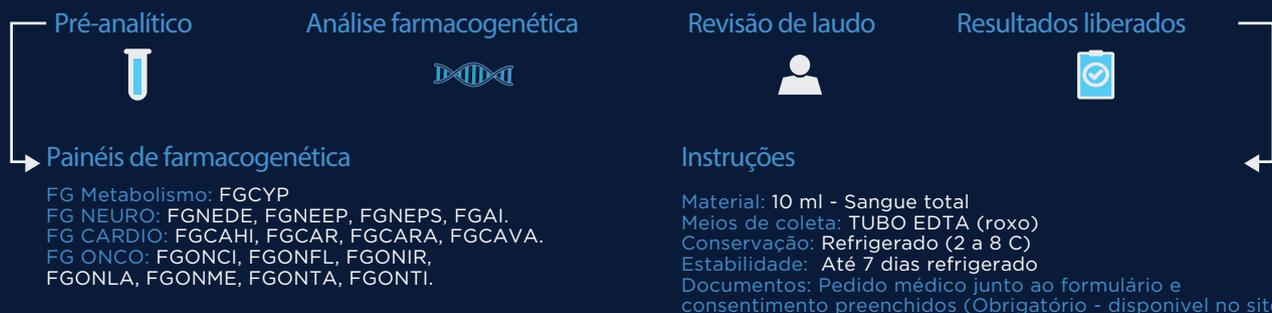
Os avanços na caracterização molecular dos tumores e do conhecimento das distintas respostas aos fármacos antitumorais, representam uma mudança no conceito do tratamento contra o câncer. Porém, apesar dos avanços no tratamento oncológico, nem todos os pacientes respondem adequadamente a medicação (ausência de efeito ou presença de reações adversas graves).

Dentro deste contexto, nosso laboratório oferece 7 perfis genéticos independentes (Tabela 4) direcionados para avaliação Farmacogenética dos medicamentos mais utilizados no tratamento oncológico. Assim, o médico poderá prescrever o fármaco mais apropriado para cada paciente, permitindo um tratamento individualizado e personalizado do câncer, desde o início da terapia.

CÓDIGO DB	TESTE	ANÁLISE	INDICAÇÃO
FG-ONTI	ONCO TIOPURINAS	5 VARIANTES NO GENE TPMT	PACIENTES QUE SERÃO TRATADOS COM TIOPURINAS (MERCAPTOPURINA, AZATIOPRINA E TIUGUANINA). O OBJETIVO DA ANÁLISE É IDENTIFICAR PACIENTES COM DIMINUIÇÃO NA ATIVIDADE DA ENZIMA TIOPURINA S-METILTRANSFERASE (TPMT) E UMA PROBABILIDADE AUMENTADA DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES E TOXICIDADE AO TRATAMENTO COM TIOPURINAS.
FG-ONCI	ONCO CISPLATINA	5 VARIANTES NO GENE TPMT	CRIANÇAS COM TUMORES SÓLIDOS QUE VÃO SEGUIR UM TRATAMENTO COM CISPLATINA. O TESTE PERMITE IDENTIFICAR PACIENTES COM DIMINUIÇÃO DA ATIVIDADE DA ENZIMA TPMT E MAIOR PROBABILIDADE DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES OU DE TOXICIDADE AO TRATAMENTO COM CISPLATINA.
FG-ONIR	ONCO IRINOTECAN	2 VARIANTES NO GENE UGT1A1	PACIENTES QUE VÃO SEGUIR TRATAMENTO COM IRINOTECAN. O EXAME VISA IDENTIFICAR PACIENTES COM PROBABILIDADE AUMENTADA DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES E TOXICIDADE AO TRATAMENTO.
FG-ONFL	ONCO 5-FLUORACIL	5 VARIANTES NOS GENES DPYD E TYMS	PACIENTES QUE SERÃO TRATADOS COM 5-FU OU CAPECITABINA. O OBJETIVO DA ANÁLISE É IDENTIFICAR PACIENTES COM PROBABILIDADE AUMENTADA DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES AO TRATAMENTO.
FG-ONLA	ONCO LAPATINIB	PORTADORES DOS ALELOS HLA DQA1*02:01 E DRB1*07:01	PACIENTES QUE VÃO SEGUIR TRATAMENTO COM FÁRMACOS INIBIDORES DA ENZIMA TIROSINA QUINASEO. O OBJETIVO DO EXAME É IDENTIFICAR PACIENTES COM RISCO AUMENTADO DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES, ESPECIALMENTE HEPATOTOXICIDADE, DURANTE O TRATAMENTO.
FG-ONME	ONCO METOTREXATO	2 VARIANTES NO GENE MTHFR	PACIENTES QUE VÃO SEGUIR TRATAMENTO COM MTX. O OBJETIVO DA ANÁLISE É IDENTIFICAR PACIENTES COM DIMINUIÇÃO NA ATIVIDADE DA ENZIMA MTHFR E UMA PROBABILIDADE AUMENTADA DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES E TOXICIDADE AUMENTADA.
FG-ONTA	ONCO TAMOXIFENO	11 VARIANTES NO GENE CYP2D6 E NOS GENES ENVOLVIDOS COM A COAGULAÇÃO (FATOR V DE LEIDEN, PROTROMBINA E MTHFR)	PACIENTES QUE IRÃO UTILIZAR O TAMOXIFENO. O TESTE VISA IDENTIFICAR PACIENTES COM MAIOR PROBABILIDADE DE TER MENOR EFICÁCIA DO TRATAMENTO OU DE DESENVOLVER EFEITOS SECUNDÁRIOS GRAVES.

## Informações adicionais

Para solicitação dos exames de Farmacogenética é necessário o envio do formulário com informações do paciente, assim como uma carta de consentimento do mesmo. Na Figura 2 é observada as instruções necessárias para coleta e envio das amostras.



### Referência Bibliográfica:

Abbott R, Chang DD, Eyre HA, Bousman CA, Merrill DA, Lavretsky H. Pharmacogenetic Decision Support Tools: A New Paradigm for Late-Life Depression? Am J Geriatr Psychiatry. 2018 Feb;26(2):125-133.  
 Barbarino JM, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2018. [Epub ahead of print].  
 Iltis-Searcy I, Shanmugasundaram M, Ramey-Hartung B, McIlvaine H, Higgins R. Response to the article by Bousman and colleagues: 'Systematic evaluation of commercial pharmacogenetic testing in psychiatry'. Pharmacogenet Genomics. 2018 Apr;28(4):107-108.  
 Lefavre A, Litinski V, Vandenhurk M. Pharmacogenetic Testing May Improve Drug Treatments and Shorten Disability Leaves. Benefits Q. 2017;33(1):43-49. PubMed PMID: 29465186.

