

A farmacogenética e a medicina personalizada

Miguel Brito

Professor-adjunto, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Instituto Politécnico de Lisboa.
Investigador Coordenador do Centro de Investigação em Genética e Metabolismo. miguel.brito@estesi.ipl.pt

RESUMO: A farmacogenética tem por objetivo a identificação de diferenças genéticas entre indivíduos que possam influenciar a resposta à terapêutica farmacológica, melhorando a sua eficácia e segurança. Associado à farmacogenética surge a “medicina personalizada”, ou seja, em oposição à existência de um fármaco que consiga tratar todos os pacientes, o tratamento individualizado parece o caminho mais promissor, uma vez que reduz o risco de reações adversas por toxicidade (segurança), adequa a dose ao indivíduo, evitando excessos ou défices (dose) e evita a metodologia de tentativa erro na escolha do fármaco (eficácia). A farmacogenética é relevante para a resposta individual ao fármaco por duas vias distintas: a farmacocinética e a farmacodinâmica. A variabilidade genética pode afetar a forma como um fármaco pode ser absorvido, ativado, metabolizado ou excretado, podendo conduzir assim a uma variabilidade na resposta. De entre o número infindável de possíveis exemplos, nesta revisão apresentam-se exemplos relacionados com os genes do Citocromo P450, do gene NAT2 e do gene da Colinesterase. As diferenças genéticas entre os indivíduos podem ainda afetar a resposta ao fármaco pela sua farmacodinâmica, ou seja, a resposta específica do alvo ao fármaco. De entre a multiplicidade de alvos de fármacos existentes serão apresentados exemplos do gene da G6PD e do VKORC1. Apesar de alguns dados científicos indicarem benefício para o paciente, ainda está longe de a farmacogenética fazer parte da prática clínica de rotina, talvez porque os custos-benefícios ainda não foram avaliados de forma precisa.

Palavras-chave: farmacogenética, variabilidade genética, citocromo P450, NAT2, G6PD.

Pharmacogenetics and personalized medicine

ABSTRACT: Pharmacogenetics aims to identify genetic differences between individuals that may influence the response to drug therapy, improving their effectiveness and safety. Associated with the pharmacogenetics emerges ‘personalized medicine’. In opposition to the existence of a drug that can treat all patients, the individualized treatment seems the most promising as it reduces the risk of side effects for toxicity (safety), reduces losses due to excess or deficit (dose), avoiding the testing methodology in the choice of the correct drug (effectiveness). Pharmacogenetics is relevant to the individual response to the drug in two ways: the pharmacokinetics and pharmacodynamics. The genetic variability can affect the way a drug can be absorbed, metabolized, excreted or activated, and can drive to a difference in the patient response. Among the endless number of possible examples, in this review we present examples related to cytochrome P450 genes, NAT2 gene and the Cholinesterase gene. Genetic differences between individuals can still affect the response to the drug by its pharmacodynamics, drug target-specific response to a particular drug. Among the multitude of existing drug targets, it will be presented examples of the G6PD gene, and the VKORC1 gene. Despite some evidence given for the benefit of the patient, we are still far from Pharmacogenetics to be part of routine clinical practice, perhaps because the cost-benefit have not yet been correctly assessed.

Keywords: pharmacogenetics, genetic variability, cytochrome P450, NAT2, G6PD.

Introdução

O objetivo da farmacogenética é a identificação de diferenças genéticas entre pacientes que possam influenciar a resposta à terapêutica farmacológica¹, melhorando a sua eficácia e segurança². Apesar de existir um número elevado de trabalhos científicos referentes a esta área, existindo mesmo revistas especializadas, o impacto da farmacogenética na medicina tem sido mínimo, talvez devido à dificuldade de aplicar os dados da investigação à prática clínica. A comunidade científica ainda não conseguiu provar a vantagem custo-benefício da aplicação da farmacogenética, continuando por isso a ser considerada uma análise de custo elevado para um reduzido benefício.

Quando nos referimos à farmacogenética, surge de forma automática o termo “medicina personalizada”, pois na realidade uma parece ser a consequência direta da outra. Em oposição à existência de um fármaco que consiga tratar todos os pacientes, o tratamento individualizado parece o caminho mais promissor³, uma vez que reduz o risco de reações adversas por toxicidade (segurança), reduz perdas por excesso ou défice (dose) e evita a metodologia de tentativa erro na escolha do fármaco (eficácia).

Um estudo realizado em 2011, em Portugal, analisou 6.622 notificações de reações adversas a medicamentos, sendo que, destas, 4.912 foram classificadas como graves⁴. Destes casos resultaram 33 mortes, 404 casos de risco de vida e 996 hospitalizações. Podemos considerar que o conhecimento do perfil genético do paciente, com um valor preditivo positivo para a toxicidade ou para reações adversas, traria um benefício para o clínico na escolha do fármaco ou da sua dose, minimizando as complicações no doente, reduzindo assim o número de casos de reações adversas ao medicamento.

Nesta revisão serão apresentadas as grandes definições na área da farmacogenética, bem como apresentados alguns exemplos clássicos da sua aplicação.

A variabilidade genética

A variação da resposta à terapêutica farmacológica é um dado adquirido. Esta variação pode ser devida a fatores ambientais (e.g., interação com a dieta), interações entre fármacos ou consequência da existência de comorbilidades da doença. No entanto, uma grande parte desta variação não é explicada por estes fatores, sugerindo que características genéticas podem contribuir para a resposta ao fármaco.

A variabilidade genética, consequência da alteração na sequência do DNA, origina a diversidade humana. As mutações encontradas no genoma de um determinado indivíduo podem provocar alterações na sequência de DNA da região codificante de um gene em regiões que alteram a estabilidade da molécula de RNA ou o processamento da mesma (e.g., alterar mecanismos de *splicing*) ou podem ser alterações na região reguladora ou afetar a dosagem génica⁵. Estas alterações podem ter, de uma forma geral, dois tipos de consequência: formação de uma proteína alterada ou variação na quantidade de proteína produzida.

Começamos pelo primeiro caso, em que há alteração num ou mais codões do gene e em que se forma uma proteína alterada. Esta nova proteína formada pode perder a sua função, deixando de realizar a tarefa que lhe estava destinada ou passando a realizar a tarefa de forma mais lenta. Por outro lado, esta nova proteína pode passar a realizar a sua função de forma mais rápida. Quando pensamos em mutações que provocam alteração na quantidade de proteína, poderemos ter uma redução na quantidade da proteína ou mesmo ausência, considerando-se então que houve uma perda de função desta proteína, pois estando em menor quantidade não será possível realizar a sua tarefa da mesma forma ou com a mesma rapidez. Esta perda de função refere-se ao efeito da função da proteína no indivíduo. Por outro lado, a mutação pode levar a um aumento da quantidade da proteína, havendo um ganho de função desta proteína.

A farmacogenética é relevante para a resposta individual ao fármaco por duas vias distintas: a farmacocinética e a farmacodinâmica. Na farmacocinética (i.e., a taxa a que o organismo absorve, transporta, metaboliza ou excreta os fármacos ou seus metabolitos) estão envolvidos genes (e seus produtos) associados ao transporte, metabolização ou excreção de metabolitos como, por exemplo, os genes do Citocromo P450⁶, genes da proteína transportadora MDR⁷, ou gene da proteína colinesterase⁸, entre outros exemplos possíveis de referir. Quando nos referimos à farmacodinâmica (i.e., à resposta ao fármaco) estão associados genes de recetores, enzimas ou outros alvos do fármaco. Podemos referir, como exemplo, a glucose – 6 – fosfato desidrogenase⁹ ou o recetor da vitamina K¹⁰.

Assim, a farmacogenética procura todas as variações genéticas que possam determinar a resposta ao fármaco tanto ao nível da sua eficácia como ao nível da sua toxicidade. É sabido que nalguns casos a interação múltipla entre um número elevado de genes e de variantes alélicas faz com que a análise individual de um gene se torne pouco informativa, sendo por isso necessário o recurso à análise de vários genes, recorrendo-se então a métodos de farmacogenómica.

Variação genética na resposta farmacocinética

Como já foi referido anteriormente, a variabilidade genética pode afetar a forma como um fármaco pode ser absorvido, ativado, metabolizado ou excretado, podendo conduzir assim a uma variabilidade na resposta. De entre o número infindável de possíveis exemplos, passar-se-á a dar alguns exemplos relacionados com os genes do Citocromo P450, do gene da N-acetiltransferase e do gene da Colinesterase.

Variação genética nos genes do Citocromo P450 e as classes de metabolizadores

As proteínas do Citocromo P450 humano constituem uma família de cerca de 57 enzimas funcionais distintas entre si, cada uma delas codificada por um gene diferente.

Estas proteínas são responsáveis pelo processo de biotransformação dos fármacos no fígado, num conjunto de reações denominadas de fase I e de fase II. As reações de fase I ocorrem por oxidação, redução ou hidrólise, cujo objetivo é tornar o metabolito mais polar e facilitar a sua excreção. As reações de fase II envolvem a conjugação, nomeadamente a glucuronidação, a acetilação ou a metilação. As proteínas do Citocromo P450 são responsáveis por cerca de 80% do metabolismo de fase I dos fármacos, sendo as suas formas polimórficas responsáveis pelo desenvolvimento de um número significativo de reações adversas¹¹.

De entre os vários genes do complexo existem três famílias, CYP1, CYP2 e CYP3, que atuam sobre substâncias externas ao organismo – xenobióticos –, onde se incluem os fármacos⁵. Dentro destas famílias existem seis genes (CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4) que, por si só, são responsáveis pelo metabolismo de fase I de cerca de 90% de todos os fármacos comumente utilizados. Mais ainda, estes genes são muito polimórficos com consequências funcionais para a capacidade metabolizadora das enzimas sintetizadas¹¹ (cf. Tabela 1). Como foi referido anteriormente, a variabilidade destes genes, consequência de mutações, pode resultar na redução ou ausência de proteína, no caso de enzimas pode levar à redução da sua atividade, no aumento da expressão do gene ou no aumento da atividade da enzima, i.e., conduzindo a alterações na taxa de metabolização dos fármacos.

Tabela 1. Exemplo de polimorfismos em genes do Citocromo P450, fármacos envolvidos e fenótipo esperado

Gene	Fármaco afetado	Exemplos de variantes alélicas
CYP2D6	codeína tramadol metadona oxicodona debrisoquina hidrocodeína	- Alelos de atividade aumentada (Arg6Cys) - Alelos de atividade reduzida (Gly169Ter) - Alelos sem atividade (deleção do gene)
CYP3A4	midazolam alprazolam diazepam alfentanil sufentanil dexametasona	- Alelos de atividade aumentada (Leu293Pro) - Alelos de atividade reduzida (Ile118Val) - Alelos sem atividade (Pro416Leu)

Os vários alelos dos genes do Citocromo P450 podem ser agrupados em três fenótipos com base na sua taxa de metabolização. Metabolizadores normais (ou moderados), metabolizadores lentos (ou fracos) e metabolizadores rápidos (ou extensivos). Por vezes, pode-se ainda considerar os metabolizadores ultrarrápidos. Os metabolizadores lentos, com atividade enzimática reduzida ou sem atividade, estão em risco de acumular níveis tóxicos de fármaco, i.e., necessitam de uma dose mais baixa ou estarão mais sujeitos a reações adversas. Pelo contrário, os metabolizadores rápidos estão sob risco de serem prescritas doses inadequadas de fármaco,

necessitando por isso de doses mais altas ou estarão sujeitos à ineficácia da terapêutica farmacológica.

Refira-se, como exemplo histórico, o gene CYP2D6 e o metabolismo da debrisoquina (fármaco anti-hipertensivo). Nos anos de 1970 detetou-se que alguns indivíduos apresentavam sensibilidade elevada à debrisoquina. Nestes indivíduos foram encontrados níveis plasmáticos elevados de fármaco; no entanto, baixos níveis na urina dos seus produtos de catabolismo, sugerindo que existia uma falha de metabolização. Na sequência destes dados identificaram-se os metabolizadores lentos¹².

No entanto, as variantes polimórficas dos genes do Citocromo P450 não são somente importantes no processo de destoxificação de fármacos, pois nalguns casos o seu metabolismo está envolvido na ativação do fármaco. Refira-se, como exemplo, a conversão da codeína no seu metabolito ativo, a morfina, pelo CYP2D6. Indivíduos com o genótipo correspondente a metabolizadores lentos são incapazes de converter a codeína em morfina, tornando assim a codeína ineficaz como analgésico, não alterando no entanto as reações adversas da codeína¹³. Assim, tendo em conta a sua falta de ação e o risco de reações adversas, a codeína não deve ser administrada a metabolizadores lentos para o CYP2D6¹⁴. Em contraste, pode ocorrer uma intoxicação com administração de codeína a um metabolizador ultrarrápido¹⁵. Existe mesmo referência a casos de intoxicação em crianças amamentadas, quando a mãe se encontra a realizar terapêutica farmacológica com codeína¹⁶.

Variabilidade genética na N-acetiltransferase e o tratamento com isoniazida

A N-acetiltransferase 2 (NAT2) é uma enzima metabolizadora xenobiótica de fase II que não faz parte do complexo do Citocromo P450. Esta enzima tem um papel importante na acetilação de fármacos bem como no processo de carcinogénese, nomeadamente de amins aromáticas¹⁷. A atividade da enzima NAT2 é grandemente determinada por polimorfismos genéticos na região codificante do gene. Assim, com base nas diferenças encontradas é possível classificar os indivíduos em acetiladores lentos e em acetiladores rápidos (cf. Tabela 2). Refira-se, como exemplo, que os acetiladores lentos têm um risco elevado de desenvolver cancro da bexiga devido à acumulação de amins aromáticas¹⁸. A enzima NAT2 é responsável pela acetilação da isoniazida, fármaco utilizado no tratamento da tuberculose. Diferenças individuais no metabolismo da isoniazida resultam em diferentes níveis séricos do fármaco. Os acetiladores lentos têm uma redução da quantidade de enzima no fígado e possuem um risco elevado de reações adversas, nomeadamente patologia hepática⁵. Assim, sugere-se que a dose padrão seja dada aos acetiladores normais (ou intermédios), mas para o caso dos acetiladores lentos deverá ser administrada metade da dose de isoniazida e o dobro da dose para os acetiladores rápidos, permitindo assim melhorar a eficácia do tratamento, reduzindo o risco de reações adversas¹⁹.

Tabela 2. Exemplo de genótipos no gene NAT2 e fenótipo acetilador esperado

Genótipo	Fenótipo esperado
NAT2*6A/NAT2*6A	Acetilador lento
NAT2*4/NAT2*6A	Acetilador normal (intermédio)
NAT2*4/NAT2*4	Acetilador rápido

A variabilidade genética da NAT2 e a sua consequente alteração na capacidade de acetilação e possíveis reações adversas ou ineficiência da terapêutica farmacológica está associada a outros fármacos. Assim, a taxa de acetilação tem interesse clínico na procainamida, um fármaco antiarrítmico, na hidralasina, um fármaco anti-hipertensivo, na dapsona, fármaco de tratamento da lepra, entre outras¹².

Polimorfismos no gene da Colinesterase e a paralisia pós operatória prolongada

A primeira variação genética associada ao efeito de um fármaco anestésico foi a observação de apneia prolongada e relaxamento muscular após administração de succinilcolina em alguns pacientes²⁰. Esta condição é denominada como deficiência da colinesterase plasmática. Esta enzima é produzida no fígado e encontra-se em vários tecidos, sendo ativa na metabolização de vários compostos, como a succinilcolina e alguns anestésicos locais (cocaina, procaína e tetracaína)¹⁴. A enzima metaboliza rapidamente os fármacos antes destes atingirem as junções neuromusculares, inativando, assim, o fármaco. Os indivíduos com deficiência de enzima irão demorar muito mais tempo a remover o fármaco, mantendo-se o efeito durante longos períodos de tempo, conduzindo a paralisia muscular. A deficiência de colinesterase é causada em geral por uma mutação na sequência do gene BCHE (butirilcolinesterase), existindo enzima em menor quantidade e com uma atividade mais reduzida nos homocigóticos. Existem várias variantes deste gene, levando a diferentes fenótipos. Refira-se, por exemplo, os homocigóticos normais recuperam da anestesia em cerca de um minuto, os homocigóticos para a variante K possuem uma redução de cerca de 60% da enzima e indivíduos homocigóticos para a variante A têm uma redução mais drástica, podendo demorar entre uma e oito horas a recuperar da anestesia²⁰. O tratamento desta condição inclui a ventilação contínua e monitorização até que a função muscular regresse ao normal. Existe um teste laboratorial para detetar a atividade da enzima; no entanto, este teste só é realizado se houver história familiar, não fazendo parte da rotina hospitalar.

Este é um caso em que se verifica que a validade de um teste genético não está dependente em exclusivo da sua validade clínica, mas também da sua relação custo-benefício⁵. Ou seja, o custo de testar todos os indivíduos que necessitam de ser sujeitos a uma anestesia durante uma cirurgia (alguns milhares de indivíduos por ano) seria muito superior ao custo de manter um reduzido número de indivíduos (os indivíduos com genótipo

de deficiência da enzima) em suporte ventilatório durante um período que se pode prolongar até 12 horas. Havendo as condições necessárias, a vida do indivíduo não está em risco e os economistas da saúde consideram que os custos são inferiores.

Variação genética na resposta farmacodinâmica

As diferenças genéticas entre os indivíduos podem afetar a resposta ao fármaco também pela sua farmacodinâmica, i.e., a resposta específica do alvo do fármaco. De entre a multiplicidade de alvos de fármacos existentes, passíveis de possuir polimorfismos que condicionem a resposta ao fármaco, passar-se-á a dar exemplos do gene da glucose-6-fosfato desidrogenase e do gene *VKORC1*.

Deficiência da G6PD e a anemia hemolítica

A glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) tem um papel importante na defesa do organismo contra o dano oxidativo, sendo especialmente importante nos eritrócitos²¹. A G6PD catalisa a primeira reação da via da pentose fosfato, originado como um dos produtos de reação enzimática, o NADPH, que fornece proteção redutora às células. O NADPH permite que as células contrabalançam o stress oxidativo que pode surgir por vários agentes oxidantes e pode ainda preservar a forma reduzida do glutatono. Uma vez que os eritrócitos não possuem mitocôndrias, a sua única fonte de NADPH é a via das pentoses e a defesa contra os agentes oxidativos depende exclusivamente da G6PD²¹.

O gene da G6PD possui mais de 400 variantes alélicas descritas, sendo que um conjunto considerável de variantes origina deficiência da atividade da G6PD, o que torna estes indivíduos suscetíveis à hemólise por fármacos. É uma doença recessiva ligada ao X, sendo por isso mais frequente nos homens. Os vários alelos da G6PD são agrupados em cinco classes, tendo em atenção o nível de atividade da enzima, sendo a classe I aquela que possui menor atividade e com um fenótipo mais severo e a classe IV aquela com as variantes com mais atividade e fenótipo menos severo (cf. Tabela 3). O espectro clínico das diferentes variantes vai desde estados assintomáticos até episódios hemolíticos agudos, hemólise crónica e icterícia neonatal. Muitas das variantes alélicas são frequentes em países endémicos de malária, o que parece ser uma consequência de um polimorfismo balanceado pelos heterocigóticos terem uma vantagem protetora contra a malária²².

Tabela 3. Exemplo de variantes alélicas do gene G6PD e sua classificação de acordo com a severidade do fenótipo

Classe	Exemplo de mutação	Atividade enzimática	Severidade
I	Trp53Cys	Muito baixa ou ausente	Muito severo
II	Phe173Leu	▼	▼
III	Val68Met	▼	Pouco severo
IV	Asn126Asp	Moderada	
V	-----	Normal	-----

A deficiência da G6PD foi descoberta quando se investigou a ocorrência de hemólise em indivíduos medicados com primaquina. A primaquina é um fármaco utilizado para o tratamento e para a prevenção da malária. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde sugere, em países de baixa transmissão de malária, a utilização de uma dose única de primaquina (0,25mg/Kg) com outro antimalárico derivado da artemisinina de forma a reduzir a transmissão da malária²³. Esta recomendação tem suscitado dúvidas entre os investigadores devido ao risco de hemólise em pacientes com deficiência da G6PD, levando à necessidade da realização de ensaios clínicos, envolvendo pacientes com e sem deficiência da G6PD, de forma a confirmar a segurança deste procedimento em países onde a malária é prevalente.

Para além da primaquina existe um conjunto de outros fármacos oxidantes que aumentam o dano oxidativo e provocam hemólise. Entre esses fármacos encontram-se antibióticos sulfonamidas (sulfanilamida), sulfonas, analgésicos (acetaminida), entre outros.

O favismo é consequência de uma deficiência grave da G6PD e a hemólise severa é induzida pelo consumo de favas (*Vicia faba*). Esta doença é conhecida desde a antiguidade e já Pitágoras alertava os seus seguidores dos perigos da ingestão da fava⁵.

A gestão mais efetiva da deficiência da G6PD é evitar a anemia hemolítica, evitando a existência de agentes oxidativos, como os fármacos específicos ou as favas²¹. Assim sendo, é de extrema importância genotipar os indivíduos suscetíveis de utilizarem fármacos oxidantes e utilizar outros fármacos alternativos, de forma a evitar a hemólise e as suas consequências. Em geral, a hemólise aguda em indivíduos deficientes para a G6PD não necessita de tratamento específico. Em casos raros (geralmente crianças), a hemólise aguda pode levar a uma anemia severa e necessitar de transfusão sanguínea.

A necessidade de genotipar os indivíduos dependerá da frequência das diferentes variantes por país e da necessidade ou não de utilização de fármacos oxidantes que possam provocar hemólise. Em certos países africanos, onde a frequência de indivíduos com deficiência da G6PD, por exemplo, Angola, a genotipagem de crianças hospitalizadas parece ser importante e ter grandes vantagens custo-benefício⁹.

Variabilidade genética no gene VKORC1 e o tratamento com varfarina

A varfarina é um poderoso anticoagulante utilizado em pacientes em risco de embolismo ou de trombose. O modo de ação da varfarina inclui a diminuição da disponibilidade de vitamina K. A vitamina K é um cofator essencial para a enzima gama-glutamylcarboxilase que ativa os fatores de coagulação II, VII, IX e X. Durante esta reação, a vitamina K é convertida na forma inativa epóxido, que é então reciclada na forma ativa pela enzima Vitamina K epóxido-redutase (VKORC1)²⁴. A varfarina inibe a enzima VKORC1. Mais ainda, a varfarina é inativada por várias das enzimas do Citocromo P450, nomeadamente pela enzima CYP2C9¹².

Conseguir atingir os níveis corretos de anticoagulante no sangue é muito importante clinicamente, de forma a não aumentar o risco de embolia por défice de fármaco ou, em oposição, aumentar o risco de hemorragias por excesso de fármaco. Neste fármaco, a janela terapêutica é muito estreita. Por outro lado, existe uma enorme variabilidade interindividual na resposta ao tratamento, que pode ser explicada por variantes genéticas²⁵⁻²⁶. São conhecidas variantes genéticas no gene da VKORC1, bem como no gene CYP2C9, que juntamente com alguns fatores ambientais (dieta, principalmente) explicam cerca de 50 a 60% da variabilidade de resposta à varfarina²⁷.

Vários polimorfismos foram identificados no gene VKORC1, tendo sido agrupados em 4 haplotipos, sendo que o haplotipo VKORC1*2 parece ser o mais importante na resposta à varfarina e ao risco de hemorragia¹⁰. Este polimorfismo encontra-se no promotor do gene e está associado a níveis muito reduzidos de vitamina K e consequente excesso de anticoagulação. Por outro lado, existem também alelos raros no gene VKORC1, nomeadamente a mutação não sinónima Asp36Tyr, associados à redução do efeito anticoagulante e para a necessidade de doses mais elevadas de varfarina²⁸.

Apesar dos fatores ambientais e da variabilidade dos dois genes referidos explicarem cerca de 60% da relação dose efeito da varfarina, existem ainda outros fatores genéticos e ambientais que deverão ser determinados para que a relação custo-benefício da aplicação do teste genético na definição da dose de varfarina seja positiva.

Considerações finais

Como foi apresentado ao longo de todo o trabalho, um dos aspetos importantes da variabilidade genética individual é a forma pela qual os indivíduos diferem na sua resposta a muitos fármacos. A farmacogenética considera o efeito específico de determinados genótipos na farmacocinética, bem como na farmacodinâmica.

Embora atualmente exista ainda pouco uso clínico da informação genética para melhorar a terapêutica farmacológica, uma melhoria substancial pode ser esperada durante as próximas décadas através do desenvolvimento de técnicas de genotipagem mais rápidas e económicas, o que permitirá a análise de genes fundamentais do paciente para o controlo da sua resposta a um determinado fármaco²⁹.

Por outro lado, a inclusão de estudos genéticos na formação de clínicos é um passo importante para o aumento dos estudos nesta área, bem como da possibilidade de aplicação dos seus conhecimentos na prática clínica. Os custos-benefícios também deverão ser avaliados de forma mais precisa.

A farmacogenética poderá ainda contribuir para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que o conhecimento da potencial variabilidade associada à metabolização ou à ação do fármaco poderá dar dados importantes na procura e desenvolvimento de novas drogas. Mais ainda, a farmacogenética poderá ter um papel importante na redução do número de doentes que têm de participar nos ensaios clínicos: diminuir o tempo total dos ensaios clínicos, bem como

contribuir para a redução do risco de insucesso nas fases que antecedem a autorização de introdução no mercado.

Referências bibliográficas

- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119-37.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Role of genetics in prediction of disease course and response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(21):2609-15.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(3):162-5.
- Silva JC, Soares MA, Martins SO. Reações adversas a medicamentos: análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG), 2009-2011. Lisboa: INFARMED; 2012.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007. ISBN 9781416030805
- Chang KL, Weitzel K, Schmidt S. Pharmacogenetics: using genetic information to guide drug therapy. *Am Fam Physician.* 2015;92(7):588-95.
- Cravo M, Ferreira P, Sousa P, Moura-Santos P, Velho S, Tavares L, et al. Clinical and genetic factors predicting response to therapy in patients with Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J.* 2014;2(1):47-56.
- Levano S, Ginz H, Siegemund M, Filipovic M, Voronkov E, Urwyler A, et al. Genotyping the butyrylcholinesterase in patients with prolonged neuromuscular block after succinylcholine. *Anesthesiology.* 2005;102(3):531-5.
- Brito M, Tchoni CL, Santos B, Veiga L. Glucose-6-Phosphate dehydrogenase deficiency in children from 0 to 14 years hospitalized at the Pediatric Hospital David Bernardino, Luanda, Angola. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics.* 2014;5(2):1000125.
- Geisen C, Watzka M, Sittlinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):773-9.
- Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(4):193-200.
- Strachan T, Read A. Human molecular genetics. 4th ed. London: Garland Science; 2010. ISBN 9780815341499
- Lötsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(14):983-1013.
- Ama T, Bounmythavong S, Blaze J, Weismann M, Marie-nau MS, Nicholson WT. Implications of pharmacogenomics for anesthesia providers. *AANA J.* 2010;78(5):393-9.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2827-31.
- Kelly LE, Chaudhry SA, Rieder MJ, 't Jong G, Moretti ME, Lausman A, et al. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. *PLoS One.* 2013;8(7):e70073.
- Geller F, Soborg B, Koch A, Michelsen SW, Bjorn-Mortensen K, Carstensen L, et al. Determination of NAT2 acetylation status in the Greenlandic population. *Arch Toxicol.* 2015 Mar 21. doi: 10.1007/s00204-015-1501-1.
- Selinski S, Blaszkewicz M, Ickstadt K, Hengstler JG, Golka K. Refinement of the prediction of N-acetyltransferase 2 (NAT2) phenotypes with respect to enzyme activity and urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol.* 2013;87(12):2129-39.
- Kinzig-Schippers M, Tomalik-Scharte D, Jetter A, Scheidel B, Jakob V, Rodamer M, et al. Should we use N-acetyltransferase type 2 genotyping to personalize isoniazid doses? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1733-8.
- Iohom G, Fitzgerald D, Cunningham AJ. Principles of pharmacogenetics: implications for the anaesthetist. *Br J Anaesth.* 2004;93(3):440-50.
- Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371(9606):64-74.
- Uyoga S, Ndila CM, Macharia AW, Nyutu G, Shah S, Peshu N, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and the risk of malaria and other diseases in children in Kenya: a case-control and a cohort study. *Lancet Haematol.* 2015;2(10):e437-44.
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd ed. Geneva: WHO; 2015.
- Johnson JA, Cavallari LH. Warfarin pharmacogenetics. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(1):33-41.
- Militaru FC, Vesa SC, Pop TR, Buzoianu AD. Pharmacogenetics aspects of oral anticoagulants therapy. *J Med Life.* 2015;8(2):171-5.
- Lee MT, Klein TE. Pharmacogenetics of warfarin: challenges and opportunities. *J Hum Genet.* 2013;58(6):334-8.
- Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, et al. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.* 2005;106(1):135-40.
- Loebstein R, Dvoskin I, Halkin H, Vecsler M, Lubetsky A, Rechavi G, et al. A coding VKORC1 Asp36Tyr polymorphism predisposes to warfarin resistance. *Blood.* 2007;109(6):2477-80.
- Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: origin, status, and the hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(3):162-5.