REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

MEDICINA PERSONALIZADA NA PRÁTICA CLÍNICA

Giovana Matos Galana[1]; Juliana Ramão de Freitas[1]; Catarina Akiko Miyamoto[2]*

[1] Farmacêutica – FITL/AEMS; [2] Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University, Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Farmacêutica-bioquímica – USP, docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO
A variação na resposta aos fármacos entre diferentes indivíduos é um problema cada vez mais relevante para os sistemas de saúde, pois estima-se que apenas de 50-75% dos pacientes obtêm uma resposta positiva. A farmacogenômica se situa como elemento central da medicina personalizada; estuda as múltiplas variantes ao longo do genoma que influenciam as respostas aos medicamentos para aprimorar a eficácia e a segurança dos tratamentos. A farmacogenética estuda o papel do polimorfismo gênico (de base única, repetições de microssatélites, inserções e deleções) e visa vinculá-lo nas diferentes respostas a medicamentos entre os indivíduos. Isto é crucial para se otimizar os tratamentos farmacológicos específicos, pois as diferenças de sequências gênicas podem diversificar as eficácias das doses terapêuticas devido aos processos metabólicos dos medicamentos (mais lentos ou mais rápidos). A biotransformação lenta necessita de maiores doses terapêuticas para se atingir a concentração sérica farmacológica e toxicológica e vice-versa. Em outras palavras, a farmacogenética visa maximizar a eficácia dos medicamentos e, ao mesmo tempo, limitar a sua toxicidade. A finalidade é avaliar a resposta do paciente a determinado medicamento para potencializar a eficácia do tratamento. A prática da farmacogenética ou medicina personalizada como ferramenta de tomada de decisão e monitorização terapêutica na prática clínica envolve o estudo do perfil genético de cada paciente por meio de testes farmacogenéticos, assim surge como uma abordagem que adapta a terapia às características genéticas específicas. Dessa forma, os profissionais da saúde podem atuar de maneira mais precisa e eficaz quanto à medicação e dosagem de administração.

PALAVRAS-CHAVE: polimorfismo genético; biotransformação; CYPs; biomarcadores farmacogenéticos.

1 INTRODUÇÃO

Desde há muito tempo, observa-se variações farmacológicas entre diferentes indivíduos que podem ocorrer devido a fatores intrínsecos (idade, funcionamento dos órgãos, existência de comorbidades) e extrínsecos (interações nutricionais e/ou farmacológicas). No entanto, uma parte significativa desta alteração não pode ser explicada apenas por estes fatores (SADEE, 2023; WEINSHILBOUM, 2003).

Geralmente, a diversidade nas reações aos medicamentos resulta de múltiplos fatores, incluindo aspectos demográficos, ambientais, clínicos e genéticos. A variação na resposta aos fármacos entre diferentes indivíduos é um problema cada vez mais relevante para os sistemas de saúde, pois pode reduzir a eficácia dos tratamentos e aumentar o risco de reações adversas que podem resultar em danos aos pacientes,

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

desfechos de saúde insatisfatórios e uso inadequado dos recursos de saúde. É estimado que, em relação a muitos medicamentos utilizados para várias condições, apenas de 50-75% dos pacientes obtêm uma resposta positiva (SPEAR; HEATH-CHIOZZI; HUFF, 2001 apud TAYLOR, 2020).

A farmacogenômica é a ciência que estuda as múltiplas variantes ao longo do genoma, juntamente com as diferenças populacionais e ambientais que influenciam as respostas aos medicamentos (RODEN, 2019). Envolve o estudo e a implementação clínica dos fatores genéticos e o seu propósito é auxiliar na escolha da dosagem, seleção de medicamentos e/ou priorização de pacientes para um acompanhamento mais rigoroso, baseada em variantes genéticas. Isso visa aprimorar a eficácia e a segurança dos tratamentos e situa-se como elemento central da medicina personalizada (DALY,2017 apud TAYLOR, 2020; VAN DER WOUDEN et al 2017; NEBERT; ZHANG; VESELL, 2008).

Em 1950, introduz-se o conceito de farmacogenética para refletir o papel do polimorfismo gênico nas diferentes respostas a medicamentos nos indivíduos (RODEN, 2019). É crucial para se otimizar os tratamentos farmacológicos específicos, pois as diferenças de sequências gênicas podem diversificar as eficácias das doses terapêuticas devido aos processos metabólicos dos medicamentos (mais lentos ou mais rápidos). A biotransformação lenta necessita de maiores doses terapêuticas para se atingir a concentração sérica farmacológica e toxicológica e vice-versa. Em outras palavras, a farmacogenética visa maximizar a eficácia dos medicamentos e, ao mesmo tempo, limitar a sua toxicidade. A finalidade é avaliar a resposta do paciente a determinado medicamento para potencializar a eficácia do tratamento (MIRSADEGHI; LARIJANI, 2017; SHASTRY, 2006).

A Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH, do inglês *International Conference on Harmonisation*), um consórcio global de agências reguladoras, define farmacogenômica como a investigação das variações nas características do DNA e do RNA que influenciam a resposta a medicamentos, enquanto farmacogenética é descrita como o estudo das variações nas sequências dos genes associadas à resposta ao medicamento (RODEN, 2019; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2008).

A prática da farmacogenética ou medicina personalizada como ferramenta de tomada de decisão e monitorização terapêutica na prática clínica tem ganhado impulso somente recentemente, embora o tema tenha sido descrito há muitos anos. Isso se deve principalmente ao acúmulo de evidências científicas de numerosos estudos realizados ao longo dos anos e aos avanços nas tecnologias genéticas (WEITZEL; CAVALLARRI; LESKO, 2017).

A medicina personalizada envolve o estudo do perfil genético de cada paciente por meio de testes farmacogenéticos, assim surge como uma abordagem que adapta a terapia às características genéticas específicas. Dessa forma, os profissionais da saúde podem atuar de maneira mais precisa e eficaz quanto à medicação e dosagem de administração (DONG; WILTSHIRE, 2017).

Os testes farmacogenômicos (PGx) mapeiam e classificam os indivíduos através do estudo da cinética enzimática de metabolização dos medicamentos por meio da sequência do DNA; sua principal função é determinar o desempenho dos medicamentos. Desta forma, servem para prever (i) a dose individual do medicamento; (ii) a falta de resposta a um medicamento ou (iii) risco de toxicidade a determinados medicamentos (ANN, 2017). No entanto, para a integração eficaz dos resultados dos PGx na prática clínica, é essencial ter tecnologias de apoio à decisão que possam converter dados farmacogenéticos

em recomendações de prescrição acionáveis (BOUSMAN, EYRE, 2020).

A Sociedade Americana de Farmacêuticos do Sistema de Saúde (ASHP, do inglês *American Society of Health System*) defende que existem diferentes abordagens aos testes genéticos que podem ser aplicadas na patologia já existente ou como medida preventiva (WEITZEL; CAVALLARRI; LESKO, 2017).

A diretriz da FDA para aprovações de novos medicamentos destaca a importância dos testes PGx para a minimização de eventos prejudiciais e adaptação das dosagens individuais (OLSON et al., 2018).

Os medicamentos que são colocados à venda, manipulados ou não, passam por diversas fases de estudo desde o desenvolvimento até aprovação para consumo. Mesmo assim, percebe-se variação da resposta do princípio ativo, pois a dose padronizada proporciona a ação esperada em considerável proporção dos usuários, porém outros podem apresentar efeitos adversos indesejáveis ou mesmo não apresentar efeito (DREW, 2016; PIRANDA, 2013; METZGER, 2006). Estes fatos são esperados, uma vez que embora 99,9% da sequência do DNA humano serem iguais, a diferença de 0,01% distingue um ser do outro. Esta distinção pode estar presente nos genes que codificam proteínas responsáveis pela interação fármaco-organismo nos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos (DREW, 2016)

O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos farmacogenéticos responsáveis pelas diferentes respostas terapêuticas aos medicamentos.

A metodologia utilizada para o desenvolvimento deste artigo científico foi a de pesquisa bibliográfica em plataformas especializadas, como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Priorizou-se artigos recentes (2014-2024), porém os mais antigos de relevância não foram excluídos. As palavras chaves inicialmente empregadas foram farmacogenética, biotransformação, medicina personalizada, teste farmacogenômico, entre outras.

2 FARMACOGENÉTICA

O conceito de farmacogenética, introduzido na década de 1950, reflete a noção de que variantes de DNA desempenham papel crucial nas respostas variáveis a medicamentos em diferentes indivíduos (RODEN et al, 2019). É o núcleo da medicina de precisão que promete identificar e utilizar informações do genótipo para aprimorar a terapia farmacológica, além de direcionar as escolhas de tratamento e personalizar os planos terapêuticos (ROUBY, 2018). Deste modo, pode-se diminuir a variabilidade das reações aos fármacos por meio do ajuste de doses e desenvolver novos medicamentos ou direcioná-los a mecanismos específicos da doença. Além disso, pode-se evitar a administração de certos fármacos em indivíduos com maior risco de reações adversas graves (RODEN et al, 2018).

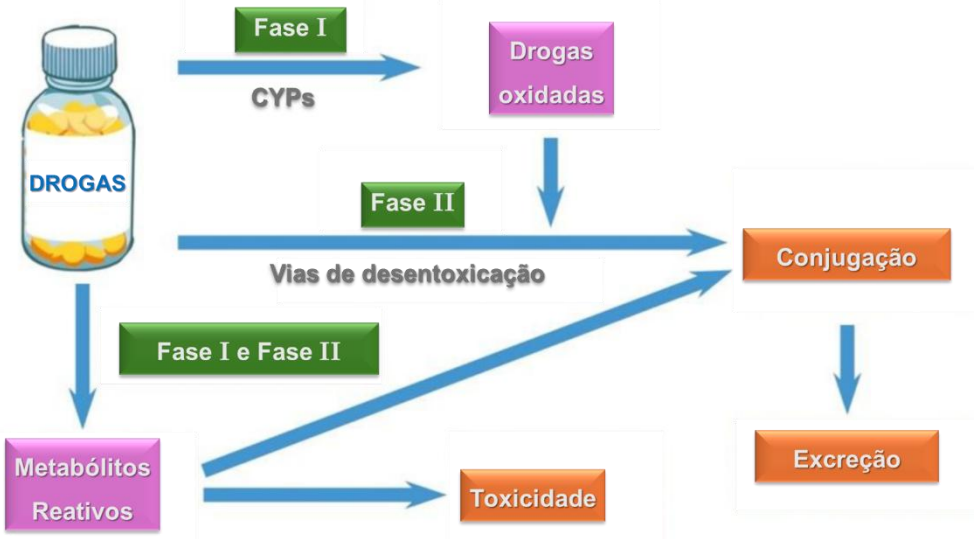
O alvo principal da farmacogenética é entender como o polimorfismo genético afeta a eficácia e a segurança dos medicamentos (RODEN et al, 2018). É uma das ferramentas que pode ser rapidamente implementada para impulsionar a ideia da medicina de precisão (ROUBY, 2018).

3 POLIMORFISMO GENÉTICO E BIOTRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS

Várias enzimas contribuem no metabolismo das drogas lipofílicas por meio das reações da fase I (oxirredução, redução e hidrólise) e II (conjugação, como acetilação, glucoronidação, sulfatação, fosfatação e metilação) para facilitar a excreção do xenobiótico na urina ou nas fezes por meio do processamento da bile (Figura 1) (CHIARELLA; CAPONE; SISTO, 2023; SADEE, 2023).

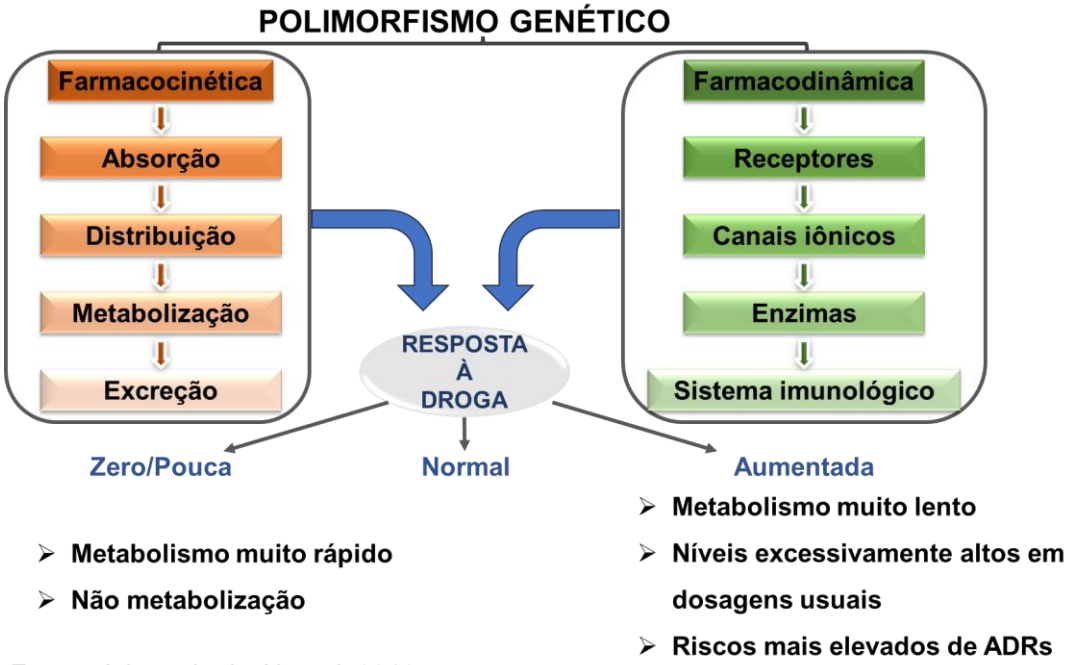
As oxigenases do complexo citocromo P450 (CYP450, do inglês, cytocrome P450), da grande família dos genes *CYPs*, constituem o sistema metabólico essencial para o metabolismo da fase I, responsáveis pelo metabolismo oxidativo (~ 80%) e eliminação total (~ 50%) dos medicamentos (SADEE, 2023; ZHAO et al., 2021).

Figura 1. Biotransformação geral dos fármacos no organismo.



Fonte: Adaptado de Zhao et al., 2021.

Figura 2. Variação da resposta aos medicamentos conforme o polimorfismo genético. ADRs – reações adversas.



Fonte: Adaptado de Ahmed, 2016.

Os genes *CYP450* são altamente polimórficos com diversos alelos variantes, e assim, têm impactos distintos na função metabólica de cada enzima CYP450 que pode variar desde ganho até perda total de função. Esta última pode ser causada por um códon de parada precoce, falhas de *splicing*, deleções e mutações sem sentido e/ou mudança de fase de leitura. Deste modo, as

enzimas CYP450 são categorizadas, de acordo com a combinação de alelos, em metabolizador pobre (MP), intermediário (MI), normal (MN) ou ultrarrápido (MU), conforme o efeito sobre o fármaco ao modificar sua farmacocinética e farmacodinâmica. Portanto, a identificação dos alelos pode antecipar fenótipos metabólicos e, potencialmente, direcionar a terapia medicamentosa (Figura 2) (STERN et al, 2024; NAHID; JOHNSON, 2022; AHMED, 2016).

As funções das CYPs podem ser também afetadas (bloqueadas ou ativadas) por meio de interações fármaco-fármaco, fármaco-gene e fármaco-fármaco-gene e alterar os resultados dos tratamentos (ZHAO et al., 2021). Deste modo, as respostas clínicas a medicamentos administrados podem se diversificar significativamente entre os pacientes e são exclusividades individuais, pois dependem de fatores genéticos e/ou ambientais. Sabe-se que a mesma dose pode ser (i) eficaz, (ii) letal ou (iii) resultar em falha terapêutica com efeitos adversos graves ou não produzir efeito algum (AHMED et al., 2016). Estes efeitos ocorrem devido à alteração na proporção entre a dose administrada e a concentração sérica das substâncias farmacologicamente ativas recorrente das sequências gênicas e subsequentes atividades catalíticas das enzimas, presentes em sua maioria no fígado, responsáveis pelo metabolismo do medicamento (METZGER; SOUZA-COSTA; TANUS-SANTOS, 2006).

4 BIOMARCADORES FARMACOGENÉTICOS

Os biomarcadores farmacogenéticos são marcadores genéticos que podem ser usados para prever a resposta de um paciente a um determinado medicamento. São baseados em variações genéticas específicas que influenciam o metabolismo, a eficácia e os efeitos colaterais dos medicamentos. Dentre os biomarcadores farmacogenéticos se incluem polimorfismo nos genes do(s) (i) sistema enzimático CYP, (ii) alvos terapêuticos e (iii) transportadores de medicamentos e nos testes de sensibilidade e resistência a medicamentos (TAYLOR, 2020).

Os biomarcadores farmacogenéticos são cada vez mais importantes na prática clínica, pois permitem uma abordagem mais personalizada com a possibilidade de se determinar a dose ideal e evitar efeitos colaterais indesejados no tratamento de doenças. Além disso, podem ser utilizados para o desenvolvimento de novos medicamentos e identificação de populações específicas para determinados tratamentos (ABDYRAKHMANOVA; NASYROVA, 2022).

4.1 Sistema enzimático CYP

A superfamília das enzimas CYP450 é um grupo de enzimas encontradas em diversas espécies de eucariotos e procariotos que apresentam absorção intensa de luz em λ_{450}, no estado reduzido. A nomenclatura padrão para as CYPs consiste no prefixo “CYP”, seguido por um número que indica a família (enzimas com mais de 40% de similaridade na sequência de aminoácidos), uma letra referindo-se à subfamília (com pelo menos 55% de similaridade) e um número para o gene específico (CYP2D6). As enzimas CYPs são frequentemente reconhecidas como as oxidases terminais nas cadeias de transferência de elétrons e desempenham papel essencial na biotransformação de substâncias químicas (ZHANG et al, 2016). Sua reação canônica é a monooxigenação, no entanto, catalisam também outras reações, como hidroxilação e desalquilação, versatilidade esta que destaca a sua importância em diversos processos bioquímicos. Em humano e em outros mamíferos, estão ancoradas nas bicamadas fosfolipídicas da membrana do retículo endoplasmático e das mitocôndrias (ŠREJBER et al., 2018).

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

O polimorfismo genético do sistema enzimático CYP afeta a taxa de metabolização dos medicamentos. O genoma humano contém cinquenta e sete genes *CYP* que se supõe serem funcionais, dentre os quais, doze estão envolvidos no metabolismo da maioria dos medicamentos utilizados (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP1B1*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP2J2*, *CYP3A4* e *CYP3A5*) (TAYLOR, 2020). Destes, os produtos gênicos mais estudados são as enzimas CYP2D6 e CYP2C19.

4.1.1 Isoenzima CYP2D6

A isoenzima CYP2D6 se destaca como a mais bem caracterizada da superfamília CYP450, apresenta notável expressão polimórfica em humanos, corresponde a apenas 2,6% das CYP450 no fígado e desempenha papel essencial no metabolismo oxidativo de quase uma centena dos medicamentos mais amplamente utilizados (~ 20-25%). Essa função vital destaca a importância dessa enzima na farmacocinética (CHIARELLA; CAPONE; SISTO, 2023). Atua na conversão de fármacos ativos em seus metabólitos inativos (Figura 3A) e de pró fármacos inativos em fármacos ativos (Figura 3B). Dentre os primeiros se incluem os antidepressivos (amitriptilina, nortriptilina, venlafaxina e paroxetina), antipsicóticos (aripiprazol e risperidona) e medicamentos cardiovasculares (metoprolol e carvedilol). A transformação de pró fármacos inativos em fármacos ativos ocorre com analgésicos opioides (codeína, tramadol e hidrocodona) e o agente anticancerígeno antiestrogênico tamoxifeno. Assim, a atividade metabólica da CYP2D6 pode estar relacionada a efeitos adversos ou à falta de eficácia dos medicamentos (NAHID; JOHNSON, 2022).

A CYP2D6 apresenta alta variabilidade genética, com mais de cem alelos identificados. Os variantes resultam em perda total da atividade enzimática ou duplicações/multiplicações gênicas com subsequente ganho de atividade enzimática. Confere-se uma pontuação de atividade enzimática a cada alelo específico da CYP2D6, conforme sua eficácia em 1 (1A – atividade normal), 0,5 (1/2A), 0,25 (1/4A) e 0 (0A – sem atividade). A pontuação do diplotipo, que representa a soma das pontuações de atividade dos dois alelos, é tida como a pontuação total da atividade. Deste modo, a pontuação do diplotipo designa a sua classificação em MP, MI, MN e MU (Quadro 1) (NAHID; JOHNSON, 2022). A Figura 3 mostra as diferentes extensões do metabolismo dos diplotipos, conforme a atividade enzimática.

Quadro 1. Classificação dos diplotipos de CYP2D6 conforme as pontuações das atividades enzimáticas. MP – metabolizador pobre. MI – metabolizador intermediário. MN – metabolizador normal. MU – metabolizador ultrarrápido.

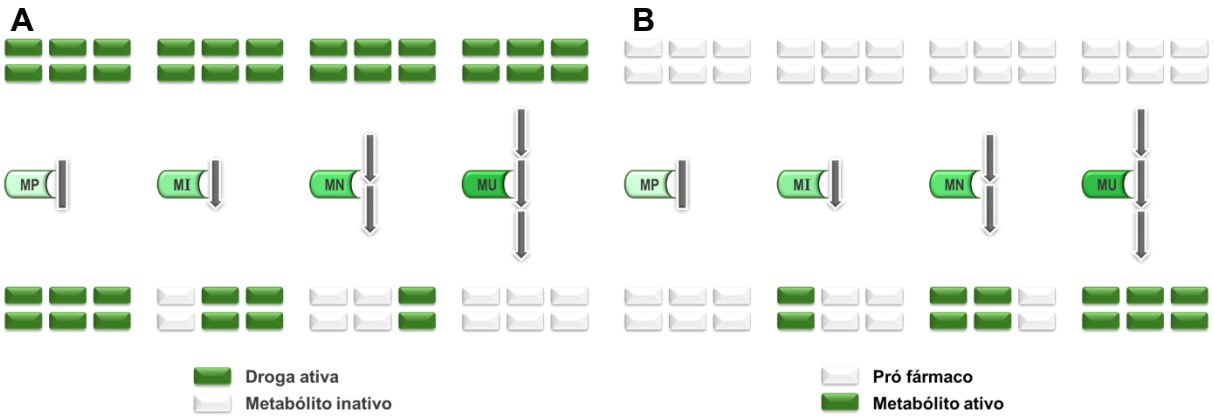
Classificação do diplotipo	Pontuação
MP	0
MI	0,25-1
MN	1,25-2,25
MU	> 2,25

Fonte: Elaborado pelos autores.

A CYP2D6 é fundamental para a elaboração e execução de terapias medicamentosas personalizadas devido ao seu papel no metabolismo de fármacos e relevância da variabilidade genética de *CYP2D6*, além de sua suscetibilidade após administração conjunta de inibidores. Assim, pode-se garantir a eficácia e a segurança dos tratamentos. A realização de testes genéticos adequados, a correta interpretação dos resultados e o ajuste do fenótipo em função dos inibidores utilizados simultaneamente são aspectos imprescindíveis para abordagem farmacogenética em relação ao CYP2D6 (NAHID; JOHNSON, 2022).

Até 2020, a FDA tem aprovado setenta e dois medicamentos que mencionam CYP2D6 nos respectivos rótulos (TAYLOR, 2020).

Figura 3. Representação esquemática das extensões do metabolismo dos diplotipos de CYP2D6, conforme sua atividade enzimática em um determinado tempo. A. Conversão de fármacos ativos em metabólitos inativos. B. Conversão de pró-fármacos inativos em fármacos ativos. MP – não tem atividade enzimática, não metaboliza o fármaco. MI – pequena atividade enzimática (metaboliza 2 de 6 unidades, representado por uma seta). MN – taxa padrão de atividade enzimática (metaboliza 4 de 6 unidades, representado por duas setas). MU – alta atividade enzimática (metaboliza 6 de 6 unidades, representado por três setas).



Fonte: Adaptado de Nahid e Jonhson, 2022.

4.1.2 Enzima CYP2C19

O polimórfico *CYP2C19* codifica um outro integrante da família CYP. A enzima CYP2C19 desempenha um papel significativo no metabolismo de diversos fármacos, (diazepam, omeprazol, S-mefenitoína e biguanidas), influencia na resposta terapêutica e na ocorrência de reações adversas. A atividade farmacológica desta enzima é fundamental para otimizar a eficácia e segurança de terapias medicamentosas.

Atualmente, têm sido identificadas mais de 35 variantes *CYP2C19*, além de aproximadamente 2.000 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Entre as variantes estudadas extensivamente, destacam-se as mais comuns, *CYP2C19*2* e *CYP2C19*3*. Ambas são variantes nulas e, consequentemente, os pacientes portadores dessas variantes são categorizados como MPs. Essa classificação é fundamental para a compreensão das implicações clínicas associadas a essas mutações. *CYP2C19*2* é a variante alélica mais prevalente, resultante de uma simples alteração de nucleotídeo no exon 5 (G > A). Esta mutação cria um sítio de *splicing* anômalo e resulta em redução da atividade enzimática da CYP2C19. Consequentemente, essa variante pode ter importantes implicações clínicas, especialmente em terapias farmacológicas que dependem da atividade desta enzima (AHMED, et al, 2016).

5 FENOCONVERSÃO

A fenoconversão se refere à situação em que a previsão do fenótipo de um indivíduo, baseada em seu genótipo relacionado ao metabolismo de medicamentos, não se alinha com a real capacidade desse indivíduo de metabolizar tais substâncias. Isso ocorre devido a diversos fatores extrínsecos não genéticos (SHAH, 2015). Esses fatores podem incluir interações medicamentosas, condições ambientais e características fisiológicas únicas, que influenciam significativamente o metabolismo e a resposta do organismo aos medicamentos (NAHID; JOHNSON, 2022).

O alto polimorfismo genético de *CYP2D6* com as respectivas diferentes taxas de metabolização das drogas impossibilita a previsão do fenótipo pode ser o principal obstáculo para a aplicação da medicina personalizada. Devido

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

a isso, o Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) propõe incluir os impactos dos inibidores da CYP2D6 na avaliação da sua atividade (NAHID; JOHNSON, 2022).

6 MEDICINA PERSONALIZADA

Os métodos convencionais de diagnóstico e terapia têm sido usualmente elaborados para um "paciente típico", de referência (TRAVERSI et al., 2021). Por outro lado, a medicina de precisão se fundamenta na seleção de um medicamento específico que corresponda ao genótipo do indivíduo com a finalidade de aumentar a eficácia do medicamento (GHATAK, MUTHUKUMARAN, NACHIMUTHU, 2013 apud CHIARELLA; CAPONE; SISTO. 2023). O objetivo é criar estratégias efetivas para grupos de pacientes que apresentam características genéticas e moleculares semelhantes. Esta nova área de estudo investiga de que forma a constituição genética dos indivíduos impacta a eficácia dos medicamentos utilizados para se evitar reações adversas e/ou insucessos no tratamento (KRAINCA, FUENTESA, 2022) apud (CHIARELLA; CAPONE; SISTO, 2023).

A medicina de precisão busca considerar a diversidade da população para criar tratamentos personalizados para subgrupos específicos com características semelhantes. A diversidade genética de uma população, incluindo os genes que apresentam polimorfismos, é essencial para o desenvolvimento de protocolos de tratamento personalizado. Independentemente da situação, é essencial que o medicamento adequado esteja acessível na dosagem correta e para o genótipo correspondente (GUMMADI; GUDDATI, 2021).

As variações interétnicas na resposta a tratamentos são de grande relevância, logo os órgãos reguladores devem demandar a inclusão apropriada de diversos subgrupos demográficos de pacientes, inclusive gênero, etnia e faixa etária, nos ensaios clínicos (STERN et al, 2024). Essa estratégia é fundamental para a análise de dados relativos à segurança e eficácia dos medicamentos para o máximo possível de subgrupos (SHAH, GAEDIGK, 2018 apud CHIARELLA; CAPONE; SISTO, 2023; TRAVERSI, et al., 2021). Assim, a aplicação da medicina de precisão pode transformar a forma como se aborda a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de enfermidades (STERN et al, 2024).

A escolha dos medicamentos ou o ajuste das doses baseados em fatores farmacogenéticos deve ser tão específico quanto o realizado para fatores farmacocinéticos, como a diminuição da dose de medicamentos eliminados pelos rins diante de uma disfunção renal. Por outro lado, os fatores farmacogenéticos podem explicar apenas uma pequena parte da variabilidade na resposta aos medicamentos. Portanto, é necessário apresentar evidências robustas que demonstrem melhores resultados clínicos, preferencialmente oriundas de ensaios clínicos randomizados (ECR), antes que os testes farmacogenéticos sejam implementados em larga escala (RODEN et al., 2018).

O FDA apresenta dados farmacogenéticos na rotulagem para mais de cento e noventa medicamentos, juntamente com aumento no número de evidências que corroboram a influência da variabilidade genética na variedade de reações a medicamentos observadas na população (STEIN et al, 2020).

Empenhos para simplificar a utilização de informações farmacogenéticas na prática clínica têm sido criados em alguns países. Nos Estados Unidos da América, cria-se o Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) com o objetivo de simplificar a interpretação e aplicação de informações genéticas, quando disponíveis para um paciente, além de direcionar as decisões de prescrição. No mês de fevereiro de 2017, o CPIC divulga vinte e uma

diretrizes para trinta e cinco medicamentos que cobre uma vasta variedade de campos médicos, como cardiovascular, câncer, dor, imunossupressores, antidepressivos, agentes anti-infecciosos e mais. O *Royal Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) e o *Ubiquitous Pharmacogenetics Consortium* também estão empenhados em impulsionar o campo em diversos países europeus (ROUBY, 2018).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, o progresso tecnológico e as técnicas de sequenciamento têm levado à redução significativa do custo da avaliação FGx e simplificação da sua aplicação clínica. No entanto, o preço relativamente alto ainda é um obstáculo para uma implementação mais abrangente desta ferramenta. Ademais, a possível falta de familiaridade dos profissionais de saúde com a FGx, a falta de uma plataforma que uniformize a pesquisa e o raciocínio acadêmico, e, de maneira geral, a escassez de estudos que comprovem as vantagens da FGx na prática clínica, são elementos que contribuem para a baixa aceitação da comunidade científica da incorporação de testes FGx na prática clínica.

A magnitude e o avanço dos esforços e investimentos que acontecem ao redor do mundo evidenciam a importância e o potencial da medicina genômica, que já pode ser vista como um componente essencial da prática médica de excelência e um dos pilares da medicina de precisão.

REFERÊNCIAS

ABDYRAKHMANOVA, A. K.; NASYROVA, R. F. Pharmacogenetic Testing of Cytochrome P450 Metabolizing Enzymes in 28-Year-Old Man with Treatment-Resistant Schizophrenia. Personalized Psychiatry and Neurology, v. 2, n. 1, p. 81-88, 2022. doi.org/10.52667/2712-9179-2022-2-1-81.

AHMED, S. et al. Pharmacogenomics of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters: Relevance to Precision Medicine, Genomics, Proteomics & Bioinformatics, v. 14, n. 5, p. 298-313, out. 2016. doi: 10.1016/j.gpb.2016.03.008.

ANN, K. D. Pharmacogenetics: a general review on progress to date. British medical bulletin, v. 124, n. 1, p. 65–79, 2017.

BOUSMAN, C. A.; EYRE, H. A. “Caixa preta”" ferramentas de apoio à decisão farmacogenética em psiquiatria. Revista brasileira de Psiquiatria, v. 42, n. 2, p. 113-115, 2020.

CHIARELLA, P.; CAPONE, P.; SISTO, R. Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health. Int J Environ Res Public Health, v. 20, n. 2, p. 912, jan. 2023. doi: 10.3390/ijerph20020912. PMID: 36673670; PMCID: PMC9858723.

DALY, A. K. Pharmacogenetics: A general review on progress to date. Br. Med. Bull., v. 124, p. 65-79, 2017. doi: 10.1093/bmb/ldx035.

DONG, O. M.; WILTSHIRE, T. Advancing precision medicine in healthcare: addressing implementation challenges to increase pharmacogenetic testing in the clinical setting. Physiological genomics, v. 49, n. 7, p. 346-354, 2017.

DREW, L. Pharmacogenetics: the right drug for you. Nature, v. 537, n. 7619, p. S60-S62, 2016. doi: 10.1038/537S60a.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, HHS. International Conference on Harmonisation; Guidance on E15 Pharmacogenomics Definitions and Sample Coding; Availability. Notice. Fed Regist., v. 73, n. 68, p. 19074-19076, abr. 2008.

GHATAK, S.; MUTHUKUMARAN, R. B.; NACHIMUTHU, S. K. A simple method of genomic DNA extraction from human samplesfor PCR-RFLP analysis. J. Biomol. Tech., v. 24, p. 224-231, 2013. doi: 10.7171/jbt.13-2404-001.

GUMMADI, A.C.; GUDDATI, A,K.., Genetic Polymorphisms in Pharmaceuticals and Chemotherapy. World J Oncol. 2021 Oct;12(5):149-154. doi: 10.14740/wjon1405. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34804277; PMCID: PMC8577603.

JARVIS, J. P.; PETER, A. P.; SHAMAN, J. A. Consequences of CYP2D6 copy-number variation for pharmacogenomics in psychiatry. Front. Psychiatry, v. 10, p. 1-14, 2019.

KRAINCA, T.; FUENTESA, A. Genetic ancestry in precision medicine is reshaping the race debate. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. v. 119, e2203033119, 2022. doi: 10.1073/pnas.2203033119.

LIN, J. H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: A daunting challenge in drug therapy. Curr Drug Metab., v. 8, p. 109-136, 2007.

METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. Medicina, v. 39, n. 4, p. 515-521, out./dez. 2006.

MIRSADEGHI, S. L. B. Medicina personalizada: farmacogenômica e desenvolvimento de medicamentos. Acta Med Irã, v. 55, n. 3, p. 150-165, 2017.

MUKHERJEE, D.; TOPOL, E. J. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. Curr Probl Cardiol, v. 28, n. 5, p. 317-47, 2003.

NAHID, N. A.; JOHNSON, J. A. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol., v. 18, n. 11, p. 769-785, nov. 2022. doi: 10.1080/17425255.2022.2160317.

NEBERT, D. W.; ZHANG, G.; VESELL, E. S. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics:Past lessons, future directions. Drug Metab. Rev., v. 40, p. 187-224, 2008. doi: 10.1080/03602530801952864.

OLSON, M. C. et al. Clinical Impact of Pharmacogenetic-Guided Treatment for Patients Exhibiting Neuropsychiatric Disorders: A Randomized Controlled Trial. Prim Care Companion CNS Disord, v. 19, n. 2, p. 22650, 2017.

PIRANDA, D. N.; FREITAS-ALVES, D. R.; VIANNA-JORGE, R. Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama. Rev. Bras. Cancerol., v. 59, n. 3, p. 449-52, 2013.

PRADO, C. D. O.; DIECKMANN, P.; DIECKMANN, L. Farmacogenética na psiquiatria: entendendo os princípios e a aplicabilidade clínica. 1 ed. Doc content, 2018.

RODEN, D. M. et al. Benefit of Preemptive Pharmacogenetic Information on Clinical Outcome. Clin Pharmacol Ther., v. 103, n. 5, p. 787-794, 2018.

RODEN, D. M. et al. Pharmacogenomics. Lancet, v. 394, n. 10197, p. 521-532, ago. 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0.

ROUBY, N. E.; LIMA, J. J.; JOHNSON, J. A. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, v. 14, n. 4, p. 447-460, 2018. doi: 10.1080/17425255.2018.1461835.

SHAH, R. R.; SMITH, R. L. Addressing phenoconversion: the Achilles' heel of personalized medicine. Br J Clin Pharmacol , v. 79, n. 2, p. 222-240, fev. 2015.

SHAH, R. R.; GAEDIGK, A. Precision medicine: Does ethnicity information complement genotype-based prescribing decisions? Ther. Adv. Drug Saf., v. 9, p. 45-62, 2018. doi: 10.1177/2042098617743393.

SHASTRY, B. S. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. Pharmacogenomics J, v. 6, n. 1, p. 16-21, 2006.

ŠREJBER, M. et al. Membrane-attached mammalian cytochromes P450: An overview of the membrane's effects on structure, drug binding, and interactions with redox partners. J. Inorg. Biochem., v. 183, v. 117-136, 2018.

STEIN, R., et al, Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, v. 115, n. 4, p. 690-700, out. 2020. doi: 10.36660/abc.20200151.

STERN, S.et al, Leveraging in Vitro Models for Clinically Relevant Rare *CYP2D6* Variants in Pharmacogenomics. Drug Metab Dispos. 2024 Feb 14;52(3):159-170. doi: 10.1124/dmd.123.001512. PMID: 38167410; PMCID: PMC10877705.
TRAVERSI, D. et al. Precision medicine and public health: New challenges for effective and sustainable health. J. Pers. Med. v.11, p. 135, 2021. doi: 10.3390/jpm11020135.

VAN DER WOUDEN, C. H. et al. Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design andImplementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. Clin. Pharmacol. Ther., v. 101, p. 341-358, 2017. doi: 10.1002/cpt.602.

WEINSHILBOUM, R. Inheritance and drug response. New England Journal of Medicine, v. 348, n. 6, p. 529-537, 2003.

WEITZEL, K. W.; CAVALLARI, L. H.; LESKO, L. J. Preemptive panel-based pharmacogenetic testing: the time is now. Pharmaceutical research, v. 34, n. 8, p. 1551-1555, 2017.

WILLIAMS, I. S. et al. Biotransformation, using recombinant CYP450-expressing baker's yeast cells, identifies a novel cyp2d6.10 a122v variant which is a superior Metabolizer of codeine to morphine than the wild-type enzyme. ACS Omega, v. 3, p. 8903-8912, 2018.

YANG, Y. et al. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. Pharmacogenomics, v. 18, p. 673-685, 2017.

ZHANG, H. F. et al. Correlation of Cytochrome P450 Oxidoreductase Expression with the Expression of 10 Isoforms of Cytochrome P450 in Human Liver. Drug Metab Dispos., v. 44, n. 8, p. 1193-1200, ago. 2016. doi: 10.1124/dmd.116.069849.