



MÉTODOS DE SÍNTESE DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

A terminologia “evidência científica” entrou no léxico da saúde e da prática da prestação de cuidados, desde o diagnóstico, passando pela prevenção e pelo prognóstico, até à terapêutica. Na realidade, trata-se de identificar a robustez da natureza da prova de relações causa-efeito entre exposições e os resultados que delas decorrem, bem como as consequências (desejáveis e indesejáveis) de uma dada condição de saúde. As diversas metodologias disponíveis (quer observacionais, quer experimentais) que constituem a natureza e a origem da evidência, particularmente na terapêutica medicamentosa, baseiam-se principalmente na inferência dedutiva, isto é, em testar, através de estudos empíricos, hipóteses formuladas, raciocinando e concluindo do geral para o particular, ao contrário da inferência indutiva, que parte de uma ou mais observações construindo, a partir daí, hipóteses de trabalho (do particular para o geral).

As discussões sobre a natureza da evidência, bem como o papel da dedução e da indução na afirmação de conclusões científicas, conduziu à designada hierarquização da robustez da natureza da prova ou, mais abreviadamente, aos níveis de evidência científica. A primeira proposta de hierarquização surgiu em 1979 e colocou, desde logo, os estudos experimentais acima dos estudos observacionais.¹ Posteriormente, vários modelos de hierarquização foram sendo propostos, todos assumindo a maior robustez dos estudos experimentais na afirmação de relações causa-efeito. Dever-se-á, porém, ter sempre presente que qualquer proposta de hierarquização tem uma lógica algorítmica, o que nos deve permanentemente remeter para as preocupações básicas que lhe estão na origem: a racionalidade científica das hipóteses formuladas e testadas, a qualidade metodológica dos estudos conduzidos e as suas validades interna e externa.

No passado, as então designadas “revisões de conjunto”, eram processos “ad hoc”, em que se procurava identificar publicações tidas por relevantes. Feridas pela ausência de metodologia validada, estavam sujeitas a múltiplo viés, eram quase sempre incompletas e, como bem refere Michael Rawlins, idiossincráticas.²

O crescimento do volume da publicação científica, com produção de informação difícil (ou mesmo impraticável) de acompanhar e de manusear, conduziu ao desenvolvimento de métodos de investigação com vista à integração e disponibilização do melhor conhecimento disponível sobre questões específicas, com critérios de elegibilidade pré-definidos, os designados métodos de investigação secundária ou métodos de síntese de evidência: a revisão sistemática – RS – (método qualitativo) e a meta-análise – MA – (método quantitativo).

Uma RS pretende recolher toda a informação disponível que preencha requisitos pré-definidos, com o objetivo de responder a uma hipótese de investigação cientificamente fundamentada. A metodologia utilizada é explícita, pretendendo identificar, selecionar e avaliar criticamente os resultados dos estudos identificados, por forma a garantir a certeza dos resultados e, consequentemente, retirar conclusões robustas. Um passo decisivo para a operacionalização da RS foi o surgimento das bases de dados eletrónicas das publicações científicas, como, por exemplo, MEDLINE, EMBASE, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), de entre outras.³

A hipótese de investigação define o objetivo da RS, modula os critérios de inclusão e de exclusão das publicações a identificar, particularmente quanto às metodologias utilizadas, e operacionaliza-se à custa de uma equação de pesquisa construída através de palavras-chave, recorrendo a marcadores “booleanos”, que permitem estabelecer os conteúdos e os limites da pesquisa, e que corre sobre as bases de dados eletrónicas. A adoção da estratégia PICO (*Patient(s), Intervention(s), Comparator(s) and Outcome(s)*) é útil na definição da hipótese de investigação, indicando a população-alvo do estudo (P), o tipo de intervenção (I), o(s) comparador(es) da intervenção de estudo (C) e as variáveis de resultados a avaliar (O).^{3,4,5}

A metodologia RS compreende vários passos, particularmente os destinados a limitar o risco de viés, recorrendo a normas de orientação quer para a condução, quer para a publicação de RS, disso sendo exemplo a norma PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and*

Meta-Analysis).⁵ De destacar, nas normas de orientação com vista à garantia da qualidade metodológica, a definição dos critérios de elegibilidade dos estudos, a seleção de fontes de informação abrangentes, a elaboração da estratégia de pesquisa, a seleção dos estudos identificados e a extração dos seus dados, a avaliação da validade interna e da validade externa dos estudos e, por fim, a tipologia de análise dos dados, designadamente as medidas de associação e/ou de efeito utilizadas pelos diversos estudos selecionados e incluídos.^{5,6}

Este método de síntese de evidência constitui um instrumento útil para a decisão terapêutica, a decisão regulamentar, a decisão de financiamento de medicamentos e outras tecnologias de saúde, bem como fonte informação confiável para doentes e cuidadores, sendo, ainda, um ponto de partida para o desenvolvimento de normas de orientação clínica e para a condução de MA.⁷

A MA é uma metodologia estatística que integra os resultados de um conjunto de estudos com o objetivo de obter uma medida de efeito global, tanto para dados binários (ex: risco relativo, razão de *odds*) como para dados contínuos (ex: média, ou diferença de médias). A MA é utilizada para identificar e caracterizar a extensão da variação dos resultados entre vários estudos que colocam a mesma questão de investigação e, quando considerado metodologicamente apropriado, fundamentar decisões com base numa medida de efeito global para a qual contribuiu cada um desses estudos.⁸

Tal como para uma RS, uma MA deve ser conduzida de acordo com um protocolo pré-especificado, que define claramente a questão de investigação à qual se pretende dar resposta.^{4,5} Existem também normas de orientação que auxiliam os investigadores a realizar uma MA e a reportar os seus resultados, destacando-se uma das mais empregues, tal como atrás referido, a norma PRISMA.

A significativa maioria das MA que são realizadas atualmente incluem resultados de estudos que foram selecionados no seguimento de um processo de pesquisa da literatura científica alicerçado numa RS. A característica distintiva da MA comparativamente à RS é

a avaliação quantitativa dos resultados, tendo por base modelos de análise estatística que devem ser empregues seguindo recomendações metodológicas.

A síntese de evidência através da MA pode constituir uma vantagem em determinados cenários, particularmente quando se avalia o risco de eventos adversos raros, promovendo o aumento do poder estatístico capaz de detectar diferenças entre tratamentos, quando se pretende explorar as razões da inconsistência dos resultados entre os estudos, ou quando se pretende avaliar a efetividade de um tratamento em vários subgrupos de doentes.⁹

A MA é uma das metodologias aceites e recomendadas pelas agências reguladoras, como a EMA¹⁰ e a FDA¹¹, para caracterizar o perfil iatrogénico dos medicamentos. Um exemplo da sua aplicação é a avaliação do risco de eventos adversos cardiovasculares de medicamentos antidiabéticos, com base nos resultados dos ensaios clínicos de fases 2 e 3.

Todavia, a MA pode apresentar limitações metodológicas que devem ser ponderadas aquando da interpretação dos seus resultados. A heterogeneidade entre estudos constitui um dos principais fatores limitantes da validade da MA. A extensão da heterogeneidade presente na MA é tanto maior quanto maiores forem as diferenças metodológicas (ex.: ocultação, tempo de seguimento, dimensão da amostra, marcadores de resultado, tratamento compa-

rador) e demográficas (ex.: média de idades, proporção de sexos, presença de comorbilidades, diferentes terapêuticas farmacológicas concomitantes) entre os estudos incluídos. O método do I^2 é o mais utilizado para avaliar a presença de heterogeneidade, traduzindo-se numa percentagem que, quanto mais elevada, menor será a validade do resultado da MA. Outra limitação que poderá afetar a validade da MA é o viés de publicação. Estudos não publicados não podem ser identificados através da RS da literatura científica e, conseqüentemente, não poderão ser incluídos no processo de análise dos resultados. O viés de publicação também pode ser consequência de erros na formulação da estratégia de pesquisa da literatura científica ou no processo de seleção e/ou extração de dados dos estudos a incluir na MA.⁸

Os aspetos metodológicos que se descreveram anteriormente de forma breve dizem respeito à MA designada de convencional (em inglês, *pairwise meta-analysis*), que apenas inclui estudos que comparam diretamente dois tratamentos (ex.: A vs. B). No entanto, ao longo dos últimos anos foram sendo desenvolvidas novas técnicas para dar resposta à necessidade de comparar indiretamente, mas de forma ajustada, tratamentos que não foram avaliados no mesmo estudo. Destacam-se duas técnicas principais: a comparação indireta ajustada (em inglês, *indirect treatment comparison* [ITC]) e a MA em

rede (em inglês, *network meta-analysis* [NMA]). A primeira técnica permite realizar uma comparação indireta entre dois tratamentos que utilizaram um comparador comum (considerado a “âncora”) nos seus estudos (ex.: A vs. B, A vs. C, com o objetivo de comparar B vs. C). A MA em rede permite estabelecer comparações indiretas ajustadas entre mais do que dois tratamentos, estabelecendo uma rede de conectividade entre esses tratamentos, o que permite obter resultados para os quais contribuem simultaneamente dados provenientes de comparações diretas e indiretas.^{12,13}

O recurso às técnicas que estabelecem comparações indiretas ajustadas tem aumentado gradualmente, e um exemplo prático da sua utilização é a avaliação de valor terapêutico de novos medicamentos em sede de solicitação de financiamento por terceiras entidades pagadoras, face a um conjunto de tratamentos comparadores que constituem a prática clínica instituída, sendo recomendadas nas normas de orientação de organismos de Avaliação de Tecnologias em Saúde, como o SiNATS, em Portugal.¹⁴

FRANCISCO BATEL MARQUES, PhD,

ANA PENEDONES, PhD,

CARLOS ALVES, PhD,

DIOGO MENDES, PhD

Laboratório de Sócio-Farmácia e Saúde Pública
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Canadian Med Association Journal* 1979; 121: 11; 93-154
2. Rawlins M. Systematic Reviews. In: Therapeutics evidence and decision-making. England, Hodder Arnold, 2011, ISBN: 978853159473. p. 46-60.
3. Centre for Reviews and Dissemination. CRD's guidance for undertaking reviews in healthcare. 2009. [accedido a 10-01-23] Disponível em: www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane, 2022. [accedido a 10-01-23] Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD *et al*. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
6. Penedones A, Alves C, Batel-Marques F. Recommendations to conduct and report systematic reviews in the medical literature: a scoping review. *BMC Medical Research Methodol*. 2019 Dec 11; 19 (1): 234. doi: 10.1186/s12874-019-0870-1.
7. Penedones A, Batel-Marques F. Methodological assessment of systematic reviews of ophthalmic adverse drug reactions published in ophthalmology journals: a systematic review. *Ophthalmic Res*. 2018; 60 (2): 55-68. doi: 10.1159/000489932.
8. Crowe BJ, Evans SJW, Amy Xia H, Berlin JA. The Use of Meta-Analysis in Pharmacoepidemiology. In: Strom B, Kimmel S, Hennessy S, *Textbook of Pharmacoepidemiology*. 3rd Ed., Chichester, England: John Wiley & Sons, 2022, ISBN: 9781119701071. p. 334-354.
9. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. Drug-safety alerts issued by regulatory authorities: usefulness of meta-analysis in predicting risks earlier. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(6): 745-756. doi: 10.1007/s00228-014-1670-5.
10. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on assessment of cardiovascular safety profile of medicinal products. 2016. [accedido a 10-01-23] Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/03/WC500203804.pdf.
11. U.S. Food and Drug Administration. Meta-analyses of randomized controlled clinical trials to evaluate the safety of human drugs or biological products guidance for industry (draft guidance). 2018. [accedido a 10-01-23] Disponível em: <https://www.fda.gov/media/117976/download>.
12. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel-Marques F. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022(a); 28(2): e407-e414. doi: 10.1097/RHU.0000000000001749.
13. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel-Marques F. The safety of systemic Janus kinase inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Dec; 78(12): 1923-1933. doi: 10.1007/s00228-022-03400-4.
14. Vinhas J, Dias S, Gouveia AM, Correia A, Dias CV, Sousa D, Oliveira J, Perelman J, Azevedo L, Marques N, Saramago P, Faria R, Couto S, Torres S, [2021] Metodologia de avaliação farmacoterapêutica, Versão 3.0. Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde, INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., Lisboa. [accedido a 10-01-23] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/0/Metodologia+farmacoterap%C3%A9utica/82dd0fd8-4c89-853f-77fb-e81c680eec7d>

FARMACOGENÓMICA – QUE FUTURO?

A farmacogenética e farmacogenómica dedicam-se ao estudo da influência dos fatores genéticos na resposta individual à administração de fármacos. O conhecimento de polimorfismos genéticos que alteram a resposta individual à absorção, transporte, metabolização e/ou excreção de um determinado fármaco, podem conduzir a uma terapêutica mais eficiente, quer do ponto de vista da dosagem recomendada, quer no que respeita a minimizar possíveis fatores adversos (ex. toxicidade).¹

Desde a divulgação do primeiro esboço do genoma humano (em 2000) que se tem investido muito nesta área, no entanto, a sua adoção na prática clínica tem sido um processo muito lento e, 23 anos depois, apesar de alguns sucessos, ainda são poucos os testes farmacogenéticos utilizados. As razões para este facto são várias e prendem-se com obstáculos de ordem científica, política e económica.²

Sabe-se que mais de 97% da população mundial é portadora de uma variante genética que pode influenciar a resposta à toma de medicamentos, interferindo com a farmacocinética ou farmacodinâmica dos mesmos.³ Os mecanismos farmacocinéticos compreendem todos os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção do fármaco e a interação farmacodinâmica diz respeito

ao efeito do medicamento no organismo, em particular, os seus efeitos adversos.⁴

São diversos os exemplos que ilustram os diferentes mecanismos de interação dos fármacos com o nosso organismo.

Alguns fármacos precisam de se ligar a proteínas que se encontram à superfície da célula para poderem exercer a sua função. A informação genética individual determina o tipo e a quantidade de proteínas (recetores fig.1) que se encontram à superfície das células. Estas características celulares influenciam a resposta individual ao medicamento e um dos exemplos é o trastuzumab, fármaco utilizado no bloqueio dos recetores HER2 existentes nos cancros da mama HER2 positivos.⁵ Outros fármacos, designados de pró-fármacos, carecem de ativação para poderem exercer a sua função, como é o caso da codeína que será convertida em morfina apenas se a enzima CYP2D se encontrar funcional.⁶ Por outro lado, há fármacos cuja atuação é influenciada pela capacidade de serem transportados para o tecido onde serão ativos. É o exemplo das estatinas que atuam no fígado, mas o seu transporte está dependente da ação da proteína codificada pelo gene *SLCO1B1*. Algumas variantes genéticas identificadas neste gene podem comprometer o transporte do fármaco para o fígado, aumentando a sua concentração na corrente sanguínea levando a efeitos adversos.⁷

Estudar determinados genes e os seus polimorfismos genéticos também pode dar informação extremamente relevante sobre o metabolismo dos fármacos, permitindo determinar a taxa metabólica individual.

O nosso perfil genético individual determina a formação de seis enzimas que metabolizam cerca de 80% a 90% de todos os medicamentos prescritos.

O conjunto de genes melhor caracterizado envolvido na variabilidade individual na resposta à administração de fármacos é o conjunto das enzimas CYP.⁸

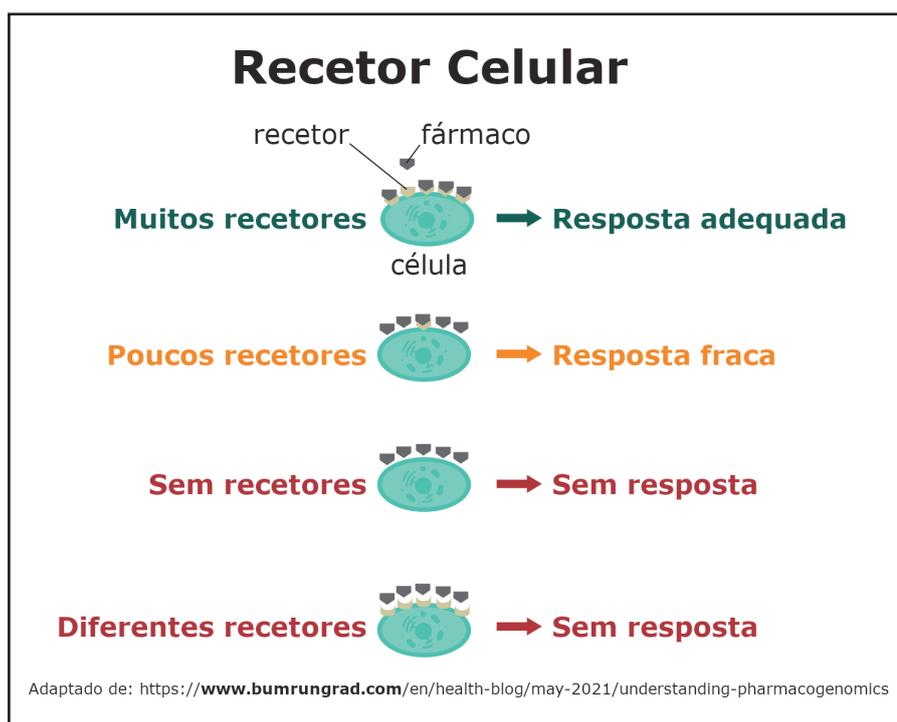
Estas enzimas atuam no fígado, onde oxidam moléculas como os esteróides, os ácidos gordos e xenobióticos, e são importantes para a eliminação de vários compostos, bem como para a síntese e degradação hormonal.

Cerca de 90% da população apresenta uma forma variante num dos 6 genes *CYP*: *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5* e *CYP1A2*. O gene *CYP2D6* está envolvido na metabolização de 25% de todos os medicamentos prescritos, incluindo tratamentos contra o cancro, como o tamoxifeno, e medicamentos psiquiátricos, como os antidepressivos. Dependendo do perfil genético identificado para estas enzimas envolvidas no metabolismo de muitos fármacos, um indivíduo pode metabolizar medicamentos muito rapidamente ou muito lentamente, o que pode levar a efeitos indesejados, quer do ponto de vista da resposta ao fármaco, quer do ponto de vista dos efeitos adversos.

Algumas variantes genéticas afetam a resposta individual à toma de medicamentos. Através da realização de testes genéticos é possível classificar um indivíduo segundo quatro categorias com base no número de variantes genéticas de que são portadores num determinado gene:

1. Metabolizadores fracos – não produzem qualquer enzima funcional;
2. Metabolizadores intermédios - apresentam alguma função enzimática, ou porque produzem duas enzimas parcialmente ativas, ou porque produzem uma enzima totalmente funcional e outra não funcional;
3. Metabolizadores extensivos (normais) - produzem duas enzimas funcionais;
4. Metabolizadores ultrarrápidos - transportam mais de duas cópias funcionais para a produção da enzima.⁹

É muito importante referir que a farmacogenética também permite a compreensão dos mecanismos subjacentes às reações adver-



Adaptado de: <https://www.bumrungrad.com/en/health-blog/may-2021/understanding-pharmacogenomics>

FIG. 1

sas provocadas por medicamentos, e pode prever a suscetibilidade a algumas reações idiossincráticas. Conhecer as predisposições genéticas individuais permitirá reduzir as reações adversas à toma de medicamentos, atualmente um dos maiores problemas nos cuidados de saúde.

Sabe-se hoje que os genes que codificam os antigénios leucocitários humanos (HLA) são muito importantes na previsão de certas reações adversas medicamentosas imunomediadas em indivíduos suscetíveis. Um dos exemplos já conhecidos é a hipersensibilidade ao abacavir em portadores do alelo *HLA-B*57:01*.¹⁰ Atualmente, nos Estados Unidos da América, cerca de 200 fármacos apresentam, na sua descrição, polimorfismos reconhecidos pela *Food and Drug Administration* (FDA), permitindo ao clínico ajustar a terapêutica ao perfil genético do doente. A lista pode ser consultada em: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations#section1>

Estes fármacos distribuem-se por diversas áreas clínicas, como a oncologia, a cardiologia, a hematologia, a neurologia, a psiquiatria e as doenças infecciosas.

FLUOROURACILO, CAPECITABINA E TEGAFUR

Em 2020, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed emitiram uma recomendação para que seja efetuado o rastreio da deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), através de análise sanguínea ou genética, antes de iniciar o tratamento com medicamentos contendo fluorouracilo, capecitabina e tegafur, pró-fármacos utilizados em oncologia, convertidos em fluorouracilo (FU) no organismo, através da ação da enzima DPD. Em doentes que apresentem deficiência de DPD, estes medicamentos podem desencadear efeitos indesejáveis graves e potencialmente fatais, como neutropenia, neurotoxicidade, diarreia e estomatite.^{11,12}

O gene *DPYD*, que codifica a enzima DPD, encontra-se no cromossoma 1p22 e são numerosas as variantes genéticas identificadas neste gene que alteram a sequência proteica ou o *splicing* de mRNA, levando à produção de uma enzima não funcional ou com a sua atividade reduzida.

A deficiência de DPD (OMIM# 274270) é uma doença que resulta de erros no metabolismo das pirimidinas, catabolizado pela enzima DPD, levando ao aumento de timina e uracilo no sangue, urina e líquido cefalorraquidiano. É transmitida de forma autossômica recessiva, podendo os doentes homocigóticos para variantes deletórias de *DPYD* apresentar

deficiência muito grave de DPD. Apresenta uma extensa variabilidade fenotípica, que pode ir desde indivíduos assintomáticos até indivíduos com perturbações neurológicas, atraso mental e atraso motor. Dependendo da gravidade da deficiência em DPD, estes sintomas podem manifestar-se logo na infância. A deficiência completa de DPD é rara (0,01–0,5% em caucasianos), mas estima-se que a deficiência parcial de DPD afete cerca de 3–9% das pessoas caucasianas.¹³

O *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) selecionou quatro variantes no gene *DPYD* que conferem deficiência de DPD, para as quais existem recomendações a considerar no tratamento de doentes oncológicos com fluoropirimidinas, bem como recomendações de dosagem a aplicar. Estas quatro variantes são relevantes devido à sua frequência populacional e impacto conhecido na função da enzima e consequente risco de toxicidade:

- c.1905+1G>A (rs3918290, também *DPYD*2A*, *DPYD*: IVS14 1 1G>A),
- c.1679T>G (rs55886062, *DPYD* *13, p. I560S),
- c.2846A>T (rs67376798, p. D949V),
- c.1129–5923C>G (rs75017182, HapB3)

Destas quatro variantes selecionadas pelo CPIC, a c.190511G>A e a c.1679T>G são as que têm impacto deletério na atividade da DPD, enquanto a c.2846A>T e a c.1129–5923C>G resultam numa redução moderada da atividade da DPD.¹³

A frequência global para cada uma destas quatro variantes [dbSNP (banco de dados de Polimorfismo de Nucleotídeo Único) acedido em maio de 2020] varia de 0,02% a 0,96%. De acordo com a lei de equilíbrio de Hardy-Weinberg, estas frequências significam que, em cada 1000 pacientes tratados com FU, pelo menos 2% deles (n = 20) devem ser portadores de, pelo menos, uma destas quatro variantes. Na população europeia, a frequência é maior (4,8%; n = 48), mas é muito menor em pacientes de origem africana (0,16%; n = 2). Em doentes de origem sul-asiática (< 0,001%), espera-se que nenhum doente em cada 1000 seja portador de qualquer uma dessas variantes.¹⁴

TAMOXIFENO

Cerca de 65-75% das neoplasias da mama expressam recetores de estrogénio (ERs) ou recetores de progesterona (PRs). Neste grupo de pacientes, a terapia hormonal representa a modalidade de tratamento mais importante. O tamoxifeno, um modulador seletivo do recetor de estrogénio (SERM), tem sido estudado e utilizado no cancro de mama por mais de 40 anos. Quando administrado a mulheres com ER-positivo até cinco anos

após a cirurgia, o tamoxifeno reduz, quase pela metade, a taxa de recorrência anual e reduz a taxa de mortalidade por cancro de mama em um terço em mulheres pré e pós-menopáusicas.¹⁵

O benefício potencial de usar o genótipo *CYP2D6* para orientar o uso de tamoxifeno é a identificação de pacientes com genótipos associados a maior risco de recidiva e pior sobrevida livre de eventos [por exemplo, nos *CYP2D6 intermediate metabolizers* (IMs) e nos *poor metabolizers* (PMs)], que poderão beneficiar de outras escolhas terapêuticas, como os inibidores da aromatase, com ou sem supressão da função ovárica.¹⁶

A frequência de metabolizadores difere entre os vários grupos étnicos. Menos de 1% dos asiáticos, 2-5% dos afro-americanos e 6-10% dos caucasianos são metabolizadores fracos da *CYP2D6*. As variantes alélicas mais comuns em caucasianos são *CYP2D6*3*, *4, *5 e *6, que representam cerca de 98% dos metabolizadores fracos.¹⁷

FENITOÍNA

A fenitoína é um fármaco anticonvulsivante com uma janela terapêutica estreita e com grande variabilidade farmacocinética inter-paciente, em parte devido à variação genética no *CYP2C9*. Além disso, o alelo variante *HLA-B*15:02* está associado a um risco aumentado de síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.¹⁸

A fenitoína e seu pró-fármaco, fosfenitoína, são comumente usados no tratamento do estado de mal epilético convulsivo focal e generalizado. A fenitoína é indicada para o controlo das crises tónico-clónicas generalizadas (grande mal) e convulsões parciais complexas (psicomotoras e do lobo temporal), prevenção e tratamento de convulsões durante ou após neurocirurgia.¹⁹

A escolha da dosagem baseada no genótipo é mais apropriada no início da terapêutica de manutenção com fenitoína. Tal como acontece com todos os testes de diagnóstico, os testes genéticos são apenas uma das várias informações clínicas que devem ser consideradas no início da terapêutica.

As *guidelines* recomendam que se comece pela genotipagem do alelo *HLA-B*15:02* e, se positivo, não deve ser considerado o uso da fenitoína. No caso de não estar presente este alelo, então dever-se-á avançar para a genotipagem do *CYP2C9*. Dependendo do *score* de atividade enzimática, poder-se-á reduzir a dose em 25% ou mesmo 50% no caso dos metabolizadores fracos.¹⁸

Desde sempre uma arma terapêutica, a dosagem complexa de fenitoína e propensão para efeitos colaterais e interações medicamentosas levaram a um declínio na sua utilização.

CLOPIDOGREL

O clopidogrel é um antiagregante plaquetário utilizado na prevenção de eventos trombóticos da artéria coronária, na prevenção de doença cerebrovascular e administrado após implantação de *stent* coronário.

A antiagregação plaquetária dupla, com ácido acetilsalicílico e um antagonista do receptor P2Y₁₂, é geralmente recomendada. É metabolizado maioritariamente pelo gene *CYP2C19*, produzindo um metabolito que inibe a agregação plaquetária.²⁰

Os antagonistas do receptor P2Y₁₂ incluem o clopidogrel, o prasugrel e o ticagrelor. No entanto, a eficácia da terapia antiplaquetária é limitada pela variabilidade da resposta no paciente, particularmente ao clopidogrel, parcialmente atribuída à variação genética.²¹ Nos metabolizadores fracos [ex: *CYP2C19**2 (c.681G>A; rs4244285)], que apresentam menor quantidade de metabolito ativo, o clopidogrel deve ser evitado, uma vez que se podem manifestar complicações clínicas graves como trombose, enfarte do miocárdio ou mesmo a morte. Antes da prescrição de clopidogrel, deve ser considerada a genotipagem de pacientes de alto risco cardiovascular (alto risco de trombose ou hemorragia), particularmente para prevenir a trombose pós-*stent*.^{22,23}

VARFARINA E OUTROS ANTAGONISTAS DA VITAMINA K

Os derivados cumarínicos, varfarina, acenocumarol e femprocumona atuam por inibição da síntese de fatores de coagulação vitamina K dependentes (antagonista da vitamina K) e são usados para prevenir ou tratar eventos tromboembólicos. Apesar do aumento crescente da utilização dos anticoagulantes orais diretos (DOACs), ainda são comumente prescritos.

As doses necessárias para manter um INR (razão normalizada internacional) entre 2,0 e 3,0 são altamente variáveis entre indivíduos, tornando difícil o controlo da janela terapêutica, com risco acrescido de efeitos adversos, quer por níveis subterapêuticos com risco trombótico, quer por sobredosagem com risco hemorrágico.²⁴

Aproximadamente 55–60% da variação na dose estável de varfarina pode ser explicada pela variação genética em *VKORC1* (25%), e *CYP2C9* (~15%) e *CYP4F2**3 (~1 a 7%), bem como por fatores clínicos como a idade, índice de massa corporal, tabagismo, interações farmacológicas (<20%).²⁵

Esta variabilidade deve-se à existência de polimorfismos do gene *VKORC1*, chamados de *single nucleotide polymorphisms* (SNP's). Indivíduos portadores da variante 1639A do

gene *VKORC1* necessitam de doses menores de varfarina do que os indivíduos portadores da variante 1639G. Para além dos polimorfismos mencionados como exemplos de variabilidade na farmacodinâmica da varfarina, existem outros que contribuem para diferenças na sua farmacocinética, como os polimorfismos *CYP2C9**2 e *CYP2C9**3 do gene *CYP2C9*. Os indivíduos portadores destas variantes alélicas necessitam de menores doses de varfarina para atingir os níveis terapêuticos de anticoagulação.

SINVASTATINA

As estatinas são os fármacos hipolipemiantes mais comumente prescritos para o tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares (DCV).

Várias meta-análises publicadas mostram uma relação consistente entre a redução do colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e a redução do risco de DCV, independentemente da escolha da estatina, dose ou do risco basal.

As estatinas são bem toleradas na maioria dos indivíduos, mas, raramente, podem causar hepatotoxicidade grave. Os sintomas musculares associados às estatinas (SAMS) são o efeito colateral mais frequentemente relatado e são uma razão comum para a descontinuação do tratamento. A SAMS varia de mialgia ligeira sem elevação da creatina quinase à rabdomiólise grave ou miosite necrosante autoimune. Por exemplo, com a sinvastatina, assim como com outros inibidores da HMG-CoA redutase, a miopatia está relacionada com a dose administrada, especialmente em indivíduos portadores do genótipo 521C (gene *SLCO1B1*) e/ou quando existe terapêutica simultânea com ciclosporinas.

Os pacientes portadores do alelo 521C do gene *SLCO1B1* codificam uma proteína OATP1B1 menos eficiente e têm uma exposição sistémica aumentada à sinvastatina e consequentemente um risco aumentado de miopatia. Na população em geral, o risco de miopatia em pacientes tratados com 80 mg de sinvastatina é de 1%. Nos indivíduos homocigóticos para o alelo C esse risco sobe para 15% no primeiro ano de administração do fármaco. Por outro lado, os heterocigóticos para o alelo C apresentam um risco aumentado em 1,5%, enquanto os portadores para o alelo não mutado homocigóticos (TT) apresentam um risco de 0,3% de desenvolver miopatias (*SEARCH trial*).²⁶

Atualmente, o CPIC recomenda que pacientes homocigóticos para a variante de função reduzida *SLCO1B1**5 devem evitar doses elevadas de sinvastatina (80 mg), ou considerar uma estatina alternativa de eficácia equivalente na redução do LDL-C.²⁷

ABACAVIR

O abacavir é um importante antirretroviral (inibidor da guanosina transcriptase reversa) usado no tratamento da infeção por VIH. Na população caucasiana, 5% a 8% dos doentes que fazem esta terapêutica podem apresentar uma reação de hipersensibilidade grave ao fármaco. A identificação do polimorfismo do gene *HLA-B*57:01* como associado a reações de hipersensibilidade ao abacavir levou à genotipagem dos doentes previamente ao início da terapêutica. Deste modo, doentes não portadores do referido polimorfismo não desenvolvem reação de hipersensibilidade quando submetidos à terapêutica com este fármaco.²⁸

TRASTUZUMAB

Trastuzumab é um fármaco usado no tratamento do cancro da mama.

É um anticorpo monoclonal dirigido a uma proteína conhecida como HER2, que existe na membrana celular. Cerca de 20% a 30% dos tumores apresentam níveis elevados de HER2 à superfície das suas células. Se o tumor de determinado paciente for testado para a presença desta proteína, e não a apresentar, não será eficaz o tratamento com trastuzumab.²⁹

IMATINIB

O imatinib é um fármaco usado no tratamento da leucemia mieloide crónica (LMC). Em grande parte dos doentes com LMC é encontrado o “cromossoma de Filadélfia”, que resulta da translocação do cromossoma 9 com o cromossoma 22. Durante esta alteração estrutural dos cromossomas, o gene *ABL* do cromossoma 9 é transferido para o cromossoma 22 junto ao gene *BCR*, gerando o gene de fusão *BCR-ABL*. Em circunstâncias normais, o gene *ABL* codifica para uma tirosina cinase envolvida nos processos de crescimento e divisão celulares. O gene de fusão resultante do cromossoma de Filadélfia também codifica para uma tirosina cinase que, no entanto, não está sujeita a qualquer regulação e induz os glóbulos brancos a dividirem-se sem qualquer controlo. O imatinib é um inibidor da tirosina cinase capaz de reconhecer a proteína anormal resultante do gene *BCR-ABL* e, consequentemente, bloquear o crescimento celular anormal apenas nos pacientes que apresentem cromossoma de Filadélfia.

É um inibidor altamente específico desta proteína mutante e tem tido um sucesso clínico considerável em doentes que são tratados na fase inicial da doença, podendo mesmo conseguir-se uma eventual remissão completa.³⁰

PERSPETIVA FUTURA

São vários os fatores que poderão impulsionar a farmacogenómica na designada,

e tão esperada, medicina personalizada. A redução dos preços associados à sequenciação do genoma humano, através da sequenciação de nova geração (NGS) permitirá um maior crescimento da farmacogenómica. A implementação da Medicina Genómica obriga à integração da informação genética com registos médicos e, nesse sentido, é importante pensarmos em desenvolver uma base de dados genética nacional acessível aos vários sectores de cuidados de saúde. A Comissão Europeia disponibilizou 15 milhões de euros ao *Ubiquitous Pharmacogenomics*

Consortium para iniciar o processo de optimização do tratamento, tendo em conta os dados farmacogenéticos, e torná-lo acessível a todos os cidadãos europeus.

Atualmente, mais do que financiar a investigação é necessário implementar na prática clínica as evidências já robustamente demonstradas.

ANA GUIA PEREIRA ¹,
MARGARIDA ALBUQUERQUE ²,
MARIA JOSÉ SOUSA ³,
RITA OLIVEIRA ⁴

¹ Especialista em Genética Humana, Dir. Tec. Laboratório de Genética Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa

² Patologista Clínica, MD, Dir. Tec. Laboratório Hospital CUF Tejo, Laboratório de Imunologia e Autoimunidade do Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa

³ Patologista Clínica, PhD; Dir. Tec. Laboratório de Imunopatologia e Autoimunidade

Unidade Diagnóstico Pré-Natal do Centro de Medicina Laboratorial Germano de Sousa

⁴ Farmacêutica, Dir. Tec. Farmácia do Hospital CUF Tejo

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. W. Francis Lam, Chapter 1 - Principles of Pharmacogenomics: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Clinical Implications, Editor(s): Y. W. Francis Lam, Stuart A. Scott, Pharmacogenomics (Second Edition), Academic Press, 2019, Pages 1-53, ISBN 9780128126264, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812626-4.00001-2>.
2. Chang WC, Tanoshima R, Ross CJD, Carleton BC. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2021 Jan 6; 61:65-84. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030920-025745.
3. Rollinson V, Turner RM, Pirmohamed M. Pharmacogenomics: an overview. *Pharmaceutical Journal*. 2017. DOI:10.1211/PJ.201720203640
4. Genomics Education Programme. England National Health Service. Disponível em: <https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/>.
5. Tagliabue E, Balsari A, Campiglio M, Pupa SM. HER2 as a target for breast cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2010 May; 10(5): 711-24. doi: 10.1517/14712591003689972.
6. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT genotype and select opioid therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 October; 110(4): 888-896. doi:10.1002/cpt.2149.
7. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, Li Y. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Dec; 44(6): 858-867. doi: 10.1111/jcpt.13025.
8. Fultton CR, Swart M, De Luca T, Liu SN, Collins KS, Desta Z, et al. Pharmacogenetics and Practice: Tailoring Prescribing for Safety and Effectiveness. *J Nurse Pract*. 2018 Nov-Dec; 14(10):697-704.e1. doi: 10.1016/j.nurpra.2018.09.021.
9. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, et al. Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 26; 22(23): 12808. doi: 10.3390/ijms222312808
10. Jaruthamsophon K, Thomson PJ, Sukasem C, Naisbitt DJ, Pirmohamed M. HLA Allele-Restricted Immune-Mediated Adverse Drug Reactions: Framework for Genetic Prediction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2022 Jan 6; 62: 509-529. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-052120-014115.
11. European Medicines Agency. EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine. 2020; EMA/229267. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fluorouracil-fluorouracil-related-substances-capecitabine-tegafur-flucytosine-containing-medicinal>.
12. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur e flucitosina - novas recomendações de segurança. *Infarmed. Circular Informativa N.º 072/CD/550.20.001*. Data:18/03/2020.
13. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Feb; 103(2):210-216. doi: 10.1002/cpt.911.
14. Innocenti F, Mills SC, Sanoff H, Ciccolini J, Lenz HJ, Milano G. All You Need to Know About DPYD Genetic Testing for Patients Treated With Fluorouracil and Capecitabine: A Practitioner-Friendly Guide. *JCO Oncol Pract*. 2020 Dec; 16(12): 793-798. doi: 10.1200/OP.20.00553.
15. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar HJ, Schwab M, Province M, Whirl-Carrillo M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 May; 103(5):770-777. doi: 10.1002/cpt.1007.
16. Pagani O, Regan MM, Walley BA, Fleming GF, Coleoni M, Láng I, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10; 371(2): 107-18. doi: 10.1056/NEJMoa1404037.
17. Ma MK, Woo MH, McLeod HL. Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Nov 1; 59(21): 2061-9. doi: 10.1093/ajhp/59.21.2061.
18. Kames JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021 Feb; 109(2): 302-309. doi: 10.1002/cpt.2008.
19. United States Food and Drug Administration (FDA). Phenytoin drug label. 2020. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/084349s0601bl.pdf
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7; 42(14): 1289-1367. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
21. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009 Sep 10; 361(11): 1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
22. Magavern EF, Kaski JC, Turner RM, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A, et al. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Jan 5; 8(1): 85-99. doi: 10.1093/ehjcvp/pvab018.
23. Lee CR, Luzum JA, Sangkuhl K, Gammal RS, Sabatine MS, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Nov; 112(5):959-967. doi: 10.1002/cpt.2526.
24. Lutsey PL, Walker RF, MacLehose RF, Alonso A, Adam TJ, Zakai NA. Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: Trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019 Jun 9; 3(4): 668-673. doi: 10.1002/rth2.12222.
25. Pirmohamed M, Kamali F, Daly AK, Wadelius M. Oral anticoagulation: a critique of recent advances and controversies. *Trends Pharmacol Sci*. 2015 Mar; 36(3): 153-63. doi: 10.1016/j.tips.2015.01.003.
26. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLC10B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21; 359(8): 789-99. doi: 10.1056/NEJMoa0801936.
27. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLC10B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 May; 111(5): 1007-1021. doi: 10.1002/cpt.2557.
28. Martin MA, Hoffman JM, Freimuth RR, Klein TE, Dong BJ, Pirmohamed M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for HLA-B Genotype and Abacavir Dosing: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 May; 95(5): 499-500. doi: 10.1038/cpt.2014.38.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. NICE. 2002.
30. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. NICE. 2003.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Ana Paula Mendes; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 - 1169-075 Lisboa - WWW.ORDEM-FARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184-9072