

ciência

FARMACOGENÉTICA ESTUDA RESPOSTA INDIVIDUALIZADA A MEDICAMENTOS PARA EVITAR EFEITOS INDESEJADOS



Receita sob medida

Quantas vezes um medicamento atua de forma diferenciada em diversos pacientes e por que isso ocorre? Essas são algumas questões tratadas pela farmacogenética, que estuda a influência de fatores genéticos na resposta aos medicamentos. Na década de 1950, vários estudos de médicos do Canadá, da Alemanha, da Inglaterra e dos Estados Unidos começaram a impulsionar a farmacogenética, destacando as relações entre as alterações genéticas e o metabolismo de medicamentos no organismo. Mesmo tendo evoluído nos últimos anos, o maior desafio continua: encontrar o medicamento certo, na dose adequada, de acordo com as características genéticas de cada paciente.

Apesar de os estudos na área terem início na década de 50, um dos grandes estímulos para o

avanço da farmacogenética foi o sequenciamento do Genoma Humano no início dos anos 2000. Com as descobertas provenientes da pesquisa, tornou-se mais fácil estudar como as variações genéticas interferem na formação de enzimas e proteínas relacionadas à metabolização e ao transporte pelo organismo das substâncias presentes nos medicamentos. Os pesquisadores buscam marcadores genéticos, que são diferenças nos genes dos indivíduos, relacionados a um comportamento específico diante de alguma droga. “Aliado a isso, o desenvolvimento tecnológico facilitou a avaliação de alterações genéticas, com exames de sangue de rápida execução”, acrescenta Guilherme Suarez-Kurtz, chefe da Divisão de Farmacologia do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

“É possível agrupar certas características vistas em milhares de pessoas, que serão mais beneficiadas ou negativamente afetadas por determinados medicamentos”

GUILHERME KURTZ, CHEFE DA DIVISÃO DE FARMACOLOGIA DO INCA

Se o médico souber como o medicamento reagirá especificamente nos organismos de um grupo de pacientes com algum marcador identificado, é possível ajustar melhor a dosagem ou até definir alguma droga exclusiva para aqueles indivíduos. A pesquisa em farmacogenética ainda se volta a descobrir genes relacionados ao surgimento de algumas doenças e, assim, desenvolver drogas para alvos mais definidos.

EFEITOS ADVERSOS

As alterações genéticas podem estar relacionadas a uma melhor resposta ao uso de algum medicamento, como também a uma intolerância à toxicidade de alguma droga. Como os genes estão ligados à produção de enzimas de metabolização, suas diferenças podem determinar uma absorção mais rápida ou mais demorada de um medicamento. A rapidez pode demandar uma dosagem maior de uma substância para que esta acumule-se por mais tempo no organismo. De outro lado, a lentidão pode elevar muito os níveis da droga, tornando-a tóxica para o indivíduo. É por isso que os efeitos colaterais de um medicamento diferem de um paciente para outro.

Para dar uma dimensão da importância da farmacogenética, Kurtz cita o tratamento da leucemia. Os estudos revelaram que uma substância chamada tiopurina provocava um risco maior no desenvolvimento de infecções graves em pacientes que apresentavam uma determinada enzima que os deixava mais sensíveis aos efeitos tóxicos da droga. “Então, ao identificar, através de testes de DNA, as variáveis genéticas de um determinado paciente, podemos já começar o tratamento, nesses casos, com uma dose dez vezes menor que nos demais”, detalha Kurtz.

O câncer é um foco principal das pesquisas em farmacogenética por demandar um longo período de tratamento com medicamentos de alto custo e toxicidade. Com a identificação de marcadores que determinam

melhor resposta a alguma droga, é possível definir a aplicação de algum medicamento para um grupo bem específico de pacientes que apresentam tal variação genética. Isso evita o desperdício de recursos com tratamentos que poderiam ser ineficazes para o restante dos pacientes, ou que causariam efeitos colaterais mais graves. “A farmacogenética não será aplicável, no entanto, a todos os grupos de medicamentos. Vale ressaltar que ela é uma ferramenta para otimizar algumas terapêuticas para algumas doenças”, alerta Kurtz.

As variações genéticas podem ser observadas no indivíduo ou especificamente nas células de um tumor. Nos Estados Unidos, diversos medicamentos aprovados trazem na sua bula a indicação para ser usado apenas em indivíduos com alguma alteração genética que deverá ser identificada após a realização de testes. No Hospital A. C. Camargo, em São Paulo, hoje os testes mais utilizados no campo da farmacogenética são a pesquisa de amplificação do gene HER2 em câncer de mama para avaliar resposta ao Trastuzumab e mutação de K-RAS, em câncer colorretal. “Os exames permitem selecionar aqueles pacientes que responderão ou não ao tratamento com determinado medicamento”, explica Isabela Werneck da Cunha, patologista do A. C. Camargo.

A BUSCA PELA INDIVIDUALIZAÇÃO

O médico Guilherme Kurtz destaca que o alvo da farmacogenética é a individualização da terapia – compreendendo-se, nesse contexto, individualização não como o caso de pessoa para pessoa, mas, sim, de pessoas com perfis genéticos semelhantes que serão estudadas. “É possível agrupar certas características vistas em milhares de pessoas, que serão mais beneficiadas ou negativamente afetadas por determinados medicamentos”, esclarece. Tal individualização não deve representar uma diferenciação racial dos pacientes. Os testes para identificar as variações genéticas individuais são imprescindíveis para definir comportamentos diferentes em relação aos medicamentos.

“Na área oncológica, a contribuição ainda é tímida perto do potencial que se vislumbra”

ROGER CHAMMAS, ONCOLOGISTA DO INSTITUTO DO CÂNCER DE SÃO PAULO E DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

O rápido avanço da farmacogenética, somado a novas ferramentas tecnológicas, cria oportunidades importantes na pesquisa e no controle do câncer, como resalta o médico Andrew Freedman, chefe da Divisão de Controle do Câncer, do National Cancer Institute (NCI), dos Estados Unidos. Encarregado de desenvolver uma agenda de pesquisa em farmacogenética, que conectará descobertas em vários campos em busca da terapia personalizada do câncer, Freedman acredita que a identificação da resposta individual a uma droga, baseada no perfil genético do paciente, elevará significativamente o benefício do tratamento.

REDE NACIONAL PROMOVE INTERAÇÃO CIENTÍFICA

Em inúmeros casos, o desenvolvimento de drogas e de testes leva em conta variações genéticas mais comuns na população, em que os estudos foram realizados e não contempla as especificidades da população brasileira. Devido a sua grande miscigenação, a realização de pesquisas na área da farmacogenética com brasileiros é de grande importância. Para impulsionar esses estudos, foi criada em 2003 a Rede Nacional de Farmacogenética (Refargen). A rede reúne grupos de pesquisa de diferentes regiões do país e representa diversas áreas do conhecimento, em especial a farmacologia e a genética. Entre os objetivos estão a promoção da interação científica entre pesquisadores brasileiros sobre o tema, a criação de um arquivo de dados farmacogenéticos da população brasileira, o desenvolvimento de debate público e a participação em programas educacionais para profissionais e estudantes das áreas da saúde. A Refargen é iniciativa de pesquisadores brasileiros, com o alvo principal de promover o estudo da farmacogenética na população do Brasil, reconhecendo e valorizando suas características peculiares. O Instituto Nacional de Câncer é membro da rede.

Pelo menos cinco grupos de pesquisa da Universidade de São Paulo (USP), dos *campi* de São Paulo e Ribeirão Preto, participam da Rede Nacional de Farmacogenética, como explica Roger Chammas, oncologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e da Faculdade de Medicina da USP. As pesquisas para tratamentos e remédios individualizados na USP encontram-se em diferentes fases, dependendo da doença em estudo. “Na área oncológica, a contribuição ainda é tímida perto do potencial que se vislumbra”, avalia Chammas. Ele acredita que a maior



contribuição da farmacogenética, no entanto, seja a identificação de grupos de indivíduos que não teriam benefício algum com esse tratamento. “O impacto médico, social e econômico dessa informação seria imenso”, acredita o oncologista.

Com a organização de grupos de estudo com o objetivo de avaliar a implantação de tecnologias que envolvem testes genéticos no Sistema Único de Saúde (SUS), iniciativas como a Rede Nacional de Farmacogenética ocuparão uma posição central no debate do tema, prevê Chammas. “Não somente na geração de conhecimento, mas, principalmente, no delineamento de políticas públicas de maior retorno ou relação custo-benefício mais favorável para o sistema de saúde”, observa. Chammas alerta ainda que definir o perfil farmacogenético de acordo com a ancestralidade do brasileiro é a primeira meta que espera atingir até 2011. “Seria razoável supor que, em 2015, tenhamos alguns modelos bem-sucedidos”, acredita.

As possibilidades de aplicação futura dos estudos em farmacogenética são muitas, e, de acordo com os especialistas, o número de drogas voltadas a nichos específicos de pacientes com variações genéticas só tende a aumentar. O debate sobre as diversas questões relacionadas à individualização do tratamento deve ocupar lugar de destaque no campo da pesquisa e incluir médicos, gestores de saúde, indústria e a população em geral. |