

Farmacogenética aplicada a Oncologia: realidades e perspectivas na prática clínica

Pharmacogenetics applied to Oncology: realities and perspectives in clinical practice

Sandna Larissa Freitas dos Santos¹, Cinara Vidal Pessoa¹, Hérick Hebert da Silva Alves¹, Carla Patrícia Almeida Oliveira¹, Karla Bruna Nogueira Torres Barros¹

¹Centro Universitário Católica de Quixadá Unicatólica

*Correspondência:
e-mail: sandy.lary@hotmail.com

RESUMO

Apresentar as perspectivas na evidência clínica da farmacogenética empregada na oncologia com as diversas contribuições que essa ciência pode trazer para a terapia do câncer. Trata-se de uma revisão sistemática que foram usadas as bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e Google Acadêmico, em busca de publicações em português, inglês e espanhol sendo selecionados artigos completos publicados entre os anos 2010 a 2015. A busca resultou em 22 publicações, que após a leitura íntegra, resultou em 5 artigos que atendiam a temática do estudo. Observou-se que os autores analisados enfatizam a importância da aplicação da farmacogenética na oncologia, estabelecendo fatores como, estreita margem de segurança, alta variabilidade individual da tolerabilidade dos pacientes na resposta e na adesão ao tratamento, sequelas resultantes de falhas terapêuticas, medicação, intoxicação e internações de alto custo. Na prática clínica oncológica, a farmacogenética fornece uma terapêutica adequada com o fármaco e a dose certa, o aumento da segurança do paciente e uma melhor eficácia do tratamento poderão ser obtidos. Com isso, evidencia a necessidade de progressão no campo da oncologia molecular, proporcionado a essas áreas um grande potencial na otimização da terapia farmacológica.

Palavras-chave: Farmacogenética; Oncologia; Genética.

ABSTRACT

To present the perspectives on clinical evidence of employed pharmacogenetics in oncology with the various contributions that science can bring to cancer therapy. This is a systematic review that were used databases: Pubmed, Scielo, Medline and Google Scholar in search of publications in English, Portuguese and Spanish and selected full-text articles published between the years 2010 to 2015. The search resulted in 22 publications, which after full reading, resulted in five articles that met the subject of study. It was observed that the authors analyzed emphasize the importance of the application of pharmacogenetics in oncology, establishing factors such as narrow margin of safety, high individual variability tolerability of patients in the response and adherence to treatment, sequelae resulting from treatment failures, medication, intoxication and costly hospitalizations. In clinical oncology practice, pharmacogenetics provides adequate therapy with the drug and the right dosage, increased patient safety and better efficacy of the treatment can be obtained. As a result, highlights the need for progress in the field of molecular oncology, provided to these areas is great potential in the optimization of drug therapy.

Keywords: Pharmacogenetics; Medical oncology; Genetics

INTRODUÇÃO:

O câncer é uma patologia que apresenta início e progressão em etapas em que o DNA acumula uma série de lesões. Essas modificações genéticas acometem diferentes passos nas vias que regulam os processos de proliferação celular, diferenciação e sobrevivência. Uma ou mais mutações podem ser herdadas ou podem surgir como decorrência da exposição a carcinógenos ambientais ou fatores infecciosos (CHIN; ANDERSEN; FUTREAL, 2011).

A farmacogenética analisa como a variabilidade influi na resposta individual ao tratamento farmacológico convencional, pois a genética pode intervir na eficácia e na toxicidade de um fármaco. A aplicação dessa ciência tornou-se necessário devido à grande variedade de respostas a drogas, pois o mesmo tratamento farmacológico pode apresentar respostas diferentes com relação a eficácia e toxicidade. Isso permite a identificação do que causa essa variação nos efeitos, e então possa ser obtida uma terapia personalizada, baseada na individualidade genética, que resultará em um tratamento mais eficiente e seguro e com menor toxicidade possível (CREWS et al., 2011).

A oncologia está entre as especialidades médicas que desafiam as maiores dificuldades no manejo da terapêutica farmacológica. A quimioterapia clássica tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular, sendo que a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não-tumorais. De fato, os mecanismos que conferem a seletividade, ainda que mínima, apresentada por alguns quimioterápicos não estão bem esclarecidos. Esses fármacos exibem, de modo geral, estreitas janelas terapêuticas, e as diferenças entre as doses que produzem o efeito antitumoral e as que causam toxicidade são bastante pequenas (COHEN; WILSON; MANZOLILLO, 2013).

Embora a farmacogenética se refira mais comumente a polimorfismos genéticos que determinam variabilidade de resposta aos fármacos, em alguns estudos apresentam a interpretação de mutações somáticas, assim presentes somente no genoma do tumor, os quais originam alvos específicos ou de algum modo alteram a resposta à terapia (CHIN; ANDERSEN; FUTREAL, 2011; CREWS et al., 2011).

No âmbito clínico, a farmacogenética se mostra importante no tratamento do câncer pulmonar, principalmente no câncer de pulmão de células não-pequenas (CPCNP). Existem

evidências de polimorfismos genéticos de baixa penetrância que podem aumentar o risco de câncer de mama. Há dois grupos principais de genes potenciais que exibem esses efeitos, aqueles que codificam proteínas envolvidas no metabolismo dos hormônios esteroides e outros relacionados à expressão de enzimas envolvidas no metabolismo de carcinógenos (CREWS et al., 2011; ANTON et al., 2010).

Levando em conta a característica genética do câncer, a expectativa é que o desenvolvimento de fármacos que apresentem elevada especificidade para alvos moleculares, aumentará a eficácia do tratamento com a concomitante redução dos efeitos adversos. Essa perspectiva encontra sustentação na existência de alguns exemplos práticos das vantagens que a terapêutica alvo-seletiva terá sobre a quimioterapia clássica. Assim, o estudo objetiva apresentar uma revisão sistemática das perspectivas na evidência clínica da farmacogenética empregada na oncologia com as diversas contribuições que essa ciência pode trazer para a terapia do câncer.

MATERIAL E MÉTODOS:

O estudo refere-se a uma revisão sistemática sobre a farmacogenética aplicada a oncologia, dispondo de realidades e perspectivas imersas na prática clínica. A revisão sistemática foi empregada, pois permite a apropriação de evidências que contribuem para tomada de decisão, onde a qual na busca pelo consenso sobre alguma temática específica sintetiza o conhecimento através de bases metodológicas que incluem a formulação de uma pergunta, identificação, seleção e avaliação crítica de estudos científicos (RAMOS; FARIA; FARIA, 2014). A pesquisa foi norteada através da seguinte pergunta: Quais realidades e perspectivas empenhados na evidencia clinica estão dispostas na farmacogenética utilizada na oncologia?

Para a realização do estudo, foram usadas como ferramenta de busca as seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Medline e Google Acadêmico, utilizando as seguintes palavras chaves em português, inglês e espanhol: farmacogenética, oncologia, genética (pharmacogenetics, medical oncology, Genetics/farmacogenética, oncología médica, genética). As referências utilizadas foram selecionadas de acordo com o ano de publicação e seu grau de relevância, dando ênfase aquelas dos últimos cinco anos, no entanto artigos adicionais também foram referenciados por estarem citadas nessas publicações.

A partir das combinações dos descritores foram localizadas 22 publicações. Para seleção dos artigos foi realizado inicialmente, a leitura íntegra dos resumos das publicações com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos artigos originais e completos, revisões de literatura publicados entre 2010 a 2015 em periódicos nacionais e internacionais que apresentaram informações sobre a temática do estudo. Foram excluídos artigos publicados em anos anteriores, com duplicidade, e que não se encaixaram no objetivo da pesquisa. Assim, a amostra final foi constituída por 05 artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Os 05 artigos que compuseram a amostra desse trabalho, evidenciaram de forma geral as diversas contribuições que a farmacogenética pode trazer para a terapia do câncer. Dentre eles, 1 artigo apresenta origem inglesa, e o restante em português, sendo que três foram publicados em 2010 e não foi encontrado nenhum no ano de 2015. Na Tabela 01 estão descritas as características dos estudos incluídos, entre autores, ano de publicação, tipo da pesquisa/estudo, resultados e conclusões.

A evolução na medicina é realizar o tratamento de diversos indivíduos que apresentem a mesma patologia de forma unificada e destinada a cada organismo, visando assim racionalização da terapia alvo (CREWS et al., 2011). Através de estudos das alterações genéticas envolvidas à esta prática pode ser alcançada. Sabe-se que pacientes tratados com a mesma terapia farmacológica apresentam respostas diversas ao tratamento, e até mesmo a toxicidade do fármaco pode ocorrer variações, e que a mesma dose apresenta diferenças em relação à eficácia e toxicidade. Isto porque uma série de fatores influencia as respostas aos fármacos, dentre eles: idade, etnia, sexo, dieta, estado de saúde, o ambiente, e também a farmacocinética e a farmacodinâmica do fármaco. Isto é o polimorfismo genético que se exprime na resposta a um fármaco, como por exemplo, as enzimas metabolizadoras, transportadores ou receptores, fazendo com que os fatores genéticos sejam determinantes na eficácia do fármaco (COHEN; WILSON; MANZOLILLO, 2013; RAMOS; FARIA; FARIA, 2014).

As diferenças interindividuais podem fazer com que as doses padronizadas, ou seja as doses terapêuticamente recomendadas, possam levar a concentrações sanguíneas inesperadamente

elevadas ou baixas, isso pode variar de acordo com o perfil genético, causando um efeito terapêutico severo ou tóxico, no primeiro caso, ou não registrando efetividade terapêutica, no segundo caso (FREITAS, 2015).

TABELA 01: Descrição dos estudos selecionados

As variações nos genes que codificam		
Autores/Ano	Tipo de estudo	RESULTADOS/CONCLUSÕES
PEREIRA et al, 2012.	Estudo de caso	No presente estudo, foi observada que a quantidade de indivíduos com o genótipo mutado, ou não selvagem, foi de quase quatro vezes àquela apresentada pelo grupo homocigótico selvagem. Tais resultados se tornam importantes para os estudos de metabolismo de drogas utilizando linhagens de camundongos SWISS, pois levam à possibilidade de se estabelecer uma possível correlação entre o genótipo individual e sua capacidade de metabolização celular
RAMAN et al, 2010	Revisão Sistemática	Certas variantes <i>CYP2C9</i> e <i>VKORC1</i> estão associados a doses mais baixas de manutenção varfarina, e variantes <i>CYP2C9</i> estão associados com o aumento das taxas de sangramento em pacientes que utilizam varfarina. Total e LDL colesterol em pacientes em uso de estatinas foram menores do que os valores basais entre os pacientes com os três genótipos da <i>ApoE</i> . No geral, os estudos que avaliaram as associações entre os resultados dos testes de farmacogenética e resposta do paciente à terapia para condições não-cancerosas e cancerosas mostraram variação considerável no desenho do estudo, populações de estudo, posologias de medicamentos, e do tipo de medicamentos.
PIRANDA et al, 2013	Revisão de Literatura	O primeiro alvo terapêutico que atraiu a atenção dos estudos farmacogenéticos para a terapia do câncer de mama foi a enzima <i>CYP2D6</i> , em virtude da correlação genótipo-fenótipo aparentemente forte. Embora vários relatos na literatura confirmem que os polimorfismos do gene <i>CYP2D6</i> afetam a disponibilidade ou a atividade funcional da enzima correspondente, podendo levar a níveis alterados de metabólitos do tamoxifeno, a genotipagem para <i>CYP2D6</i> não tem sido suficiente para prever desfechos clínicos em câncer de mama e, portanto, não se recomenda como estratégia de definição da conduta terapêutica.
SANTOS et al, 2010	Descritiva qualitativa e analítica.	Nos três primeiros meses 10,81% dos pacientes apresentaram Resposta Citogenética Completa (RCC), 2,7% apresentaram resposta citogenética parcial (RCP) e 2,7% apresentaram uma resposta citogenética menor (RCMe). 24,32% dos pacientes com 6 meses em uso de imatinibe apresentaram RCC, 10,81% apresentaram RCP e 8,1% apresentaram RCMe. Com 9 meses de tratamento 8,1% dos pacientes apresentaram RCC, com 12 meses 8,1% apresentaram RCC e 21,6% apresentaram ausência de RC. O estudo demonstrou-se o impacto prognóstico em atingir RCC e RMM.
CABALEIRO, T. et al., 2013	Revisão de Literatura	A utilização de biomarcadores pode levar a economias significativas em desenvolvimento clínico de drogas: vezes reduzindo, reduzindo populações e melhor delimitar cada teste, e reduzindo a taxa de falhas através da previsão inicial da eficácia e toxicidade de drogas em desenvolvimento. Além disso, a estratificação pode envolver inúmeros benefícios após a autorização, contribuindo para o desenvolvimento de novas indicações, o aumento da taxa de penetração no alvo e melhorar a adesão.

moléculas chave da farmacocinética e da farmacodinâmica influenciam a concentração do fármaco no sangue e a resposta terapêutica, respectivamente, atribuindo especial interesse em fármacos com uma janela terapêutica estreita, ou seja, em fármacos em que a margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é muito pequena. Uma pequena mudança no metabolismo destes fármacos pode ser responsável pela toxicidade do mesmo, podendo causar efeitos adversos muito graves que podem ser potencialmente fatais (SANTOS et al., 2010). A farmacogenômica é, deste modo, o estudo das variações ao nível do genoma e da forma como elas controlam os efeitos terapêuticos no indivíduo (HIRANO, 2011).

A terapia realizada por marcadores moleculares está se tornando cada vez mais uma rotina médica. A utilização de biomarcadores pode significar uma economia perceptível ao desenvolvimento clínico de fármacos reduzindo assim o tempo e melhorando a delimitação das populações de cada teste. Permite ainda a redução da taxa de falhas através de previsão precoce da eficácia e toxicidade de 10 fármacos em desenvolvimento (CABALEIRO et al., 2013).

Fatores como estreita margem de segurança, alta variabilidade individual da tolerabilidade dos pacientes na resposta e na adesão ao tratamento, sequelas resultantes de falhas terapêuticas, medicação, intoxicação e internações de alto custo tornou-se um importante campo para a aplicabilidade da farmacogenética e farmacogenômica no tratamento de câncer. A caracterização dessas ciências na oncologia tem possibilitado o desenvolvimento de uma nova geração de agentes farmacológicos capazes de serem seletivos contra células neoplásicas, possibilitando uma melhora significativa na relação risco/benefício de vários tipos de câncer. Desta maneira, o principal alvo da dessas áreas é identificar pacientes que possam sofrer com efeitos toxicológicos a determinados fármacos ou beneficiar um tratamento individual, com o objetivo de promover uma terapia individualizada, minimizando a toxicidade e maximizando a eficácia dos fármacos anti-neoplásicos (PIRANDA; ALVES; JORGE, 2013).

As indústrias farmacêuticas estão cada vez mais motivadas a usar técnicas e dados derivados da farmacogenômica para melhorar o processo de descoberta de fármacos. Existem várias estratégias para que isso ocorra. A primeira estratégia é identificar compostos químicos que não apresentam variação significativa quando se "dirige" contra um alvo genômica específico. Os compostos que superam o filtro reduzem a probabilidade de serem removidos em fases

posteriores das fases pré-clínicas e clínicas por razões de eficácia e/ou segurança. Por outro lado, a segunda estratégia é desenvolver novos medicamentos para subpopulações genômicas específicas com um perfil semelhante e que possa responder positivamente ao tratamento. Esta estratégia aumenta a probabilidade de que a fármaco seja aprovada fazendo parte de um mercado mais restrito (BATALHA, 2013; DEVERKA; VERNON; MCLEOD, 2010).

Com a expansão da farmacogenômica, é observado na prática médica o uso rotineiro de chip de DNA que identificam as variações dos genes que estão envolvidos no metabolismo de vários fármacos usados no tratamento da mesma patologia, desde uma infecção comum como para doenças tais como o câncer, a fim de selecionar o medicamento mais eficaz e menos tóxico para cada paciente. Estas novas estratégias proporcionarão grandes benefícios financeiros para as empresas farmacêuticas, pois desenvolverão mercados cativos, redução do tempo e dos custos dos ensaios clínicos para conhecer as características genômicas de participantes (RAMAN et al., 2010; ANTON et al., 2010).

A oncologia utiliza vários agentes no tratamento do câncer, porém a maioria possui uma estreita faixa terapêutica, ocasionando uma grande variedade de efeitos tóxicos ao paciente. Quase todos os fármacos que são utilizados na quimioterapia clássica têm como mecanismo de ação a inibição não seletiva da proliferação celular. A maioria dos alvos moleculares estão presentes em células não tumorais, em que os quimioterápicos atuam e por essa razão apresentam pouca ou nenhuma seletividade (RAMAN et al., 2010; RODRÍGUEZ et al., 2015).

Sabe-se que durante o desenvolvimento de uma doença oncológica ocorrem diversas modificações genéticas complexas nas células do tumor. Essas alterações podem ser observadas através de testes genéticos utilizados em estudos farmacogenômicos ou farmacogenéticos, onde a informação contribuirá para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer (PEREIRA et al., 2012).

Os testes serão produzidos para avaliação de desordens e susceptibilidade de cada indivíduo a várias patologias. O contrário do que ocorre atualmente, que é a monitorização tradicional terapêutica (TDM), onde esta não é aplicada até que se tenham respostas do fármaco que foi administrado ao paciente, os testes da farmacogenética serão realizados para diminuir a toxicidade e incrementar a eficácia ao tratamento (CREWS et al., 2011). Porém deve-se ressaltar

que esses testes genômicos acarretarão em diversos problemas éticos, legais, sociais e econômicos, pois estarão envolvendo dados genéticos de indivíduos (PIRANDA; ALVES; JORGE, 2013).

Destaca-se que os testes genéticos estão cada vez mais acessíveis uma vez que os preços estão diminuindo, que assim será possível a obtenção de maiores informações e conhecimento sobre o perfil genômico, atuando como uma ferramenta essencial para os profissionais de saúde (RAMAN et al., 2010).

Como um dos principais problemas enfrentados no tratamento do câncer são as reações adversas que ocorre devido à grande variabilidade interindividual na resposta terapêutica, é relevante a utilização de métodos que possam prever a resposta terapêutica através do uso de biomarcadores específicos em testes genômicas. O uso de biomarcadores também pode ajudar a reduzir o número de medicamentos retirados do mercado para pós-autorização por falta de segurança, com os enormes custos 34 envolvidos. Eles também podem ajudar a restaurar fármacos que não tenham concluído seu desenvolvimento clínico e não tenham chegado ao mercado (SANTOS et al., 2010; CABALEIRO et al., 2013).

Com o uso dos marcadores genéticos ou marcadores tumorais, uma vez analisados em pacientes para uma determinada doença ou intolerabilidade, estes serão armazenados em uma coleção de amostra (biblioteca). Serão, portanto, relacionados com determinada doença evitando assim que posteriormente ocorram problemas e riscos de saúde para o indivíduo, pois se terá assim amostra genética do paciente (CREWS et al., 2011). A tabela 02 evidencia exemplos de combinações de fármacos e ensaios de diagnóstico aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento de tumores sólidos.

A principal estratégia do controle de câncer é a detecção precoce da patologia. Com isso, os biomarcadores tumorais são capazes de proporcionar informações a respeito da enfermidade (marcadores tumorais que indicam o risco de ocorrer metástases) e da farmacologia específica ao paciente. São indicadores das modificações e estado fisiológico que ocorrem durante os estágios da doença, e a expressão desses marcadores pode demonstrar modificações de padrões de expressão gênica, hiperplasia, alterações e inflamação enzimáticas relacionadas com o desenvolvimento tumoral, hiperproliferação, genotoxicidade, entre outros (SANTOS et al., 2010; BATALHA, 2013).

Tabela 02: Exemplos de combinações de fármacos e ensaios de diagnóstico aprovados pela Food and Drug Administration para o tratamento de tumores sólidos.

Droga	Indicação	Biomarcador
Tamoxifen	Câncer de mama	ER
Inibidores de aromatase anastrozol, letrozol, exemestano	Câncer de mama	ER
Cetuximab / panitumumab	Câncer do côlon	EGFR /KRAS
Lapatinib	Câncer de mama	HER2
Trastuzumab	O câncer de mama / O câncer gástrico	HER2
Vemurafenib	Melanoma	BRAF V600E
Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal	C-KIT (CD117)

Fonte: CABALEIRO et al., 2013.

As principais dificuldades encontradas pela indústria para avançar na investigação farmacogenômica em ensaios clínicos foram: considerações estatísticas (tamanho da amostra, a heterogeneidade genética), considerações logísticas (aprovação do Comitê de Ética, dificuldade de recrutamento), considerações científicas (disponibilidade de genes candidatos), atraso no calendário e o custo do técnico (DEVERKA; VERNON; MCLEOD, 2010; NAKAJIMA et al., 2011).

De acordo com Batalha (2013) com a evolução da farmacogenômica é possível imaginar as grandes possibilidades de aplicação na verificação de fármacos e de patologias a nível individual. Futuramente a prescrição individual de fármacos poderá ser aplicada em todos os níveis assistenciais. Conhecimentos suficientes de farmacogenética serão necessários para os profissionais clínicos, pois será necessário incorporar dados genéticos à história clínica do paciente e executar essas informações quando ocorrer a prescrição do medicamento. Deve-se ressaltar que esta aplicação terá um impacto revolucionário na prática clínica, e acarretará na redução de mortalidade relacionada aos fármacos, a diminuição de gastos sanitários e maior conscientização do uso racional de medicamentos (BATALHA, 2013; RODRÍGUEZ et al., 2015).

A utilização de testes genéticos para descobrir as respostas ao tratamento de uma enfermidade, diagnosticar doenças e analisar os possíveis efeitos adversos, a partir do

conhecimento da susceptibilidade genética, será uma ferramenta muito importante para a melhoria da saúde da população a nível individual. No entanto, as informações obtidas pelo resultado da realização de tais testes genéticos podem ocasionar problemas em relação ao seu uso e acesso, podendo causar conflitos de interesses do indivíduo com outras pessoas ou entidades (RODRÍGUEZ et al., 2015).

Lee, Ma e Kuo (2010) questiona se o Brasil será capaz de introduzir uma terapêutica personalizada com testes de DNA, uma vez que o serviço público de saúde não consegue nem atender às necessidades básicas de forma decente à população. Acredita-se que o acesso será somente para pessoas de classe social abastadas ocasionando assim uma distância ainda maior do que a existente entre a medicina de “pobres” e a de “ricos”. Esse ponto de vista leva à reanálise e o questionamento se realmente uma medicina personalizada será benéfica ou prejudicial para a população em geral, considerando a existência de elevada desigualdade social que pode aumentar nestas condições (GUŢIU et al., 2010).

Dessa forma, a conclusão do projeto genoma humano e a realização de tecnologias genômicas tem se tornado realidade para a aplicação deste vasto conhecimento na prática clínica e para o diagnóstico de doenças, bem como na eficácia dos fármacos e segurança de cada paciente. Esse avanço na farmacogenômica aplicada a oncologia, com a realização de estudos farmacogenômicos proporcionará o desenvolvimento de novas classes de fármacos, diagnóstico e prognóstico molecular das doenças, terapia celular e gênica, a individualização de tratamentos, o desenvolvimento de uma medicina personalizada, a identificação de novos genes regulados por fármacos, onde ocorrerá um grande avanço terapêutico em termos clínicos e econômicos (DEVERKA; VERNON; MCLEOD, 2010; LEE, MA; KUO, 2010).

CONCLUSÕES:

A interação do papel do polimorfismo genético e a resposta em relação aos fármacos ajudará na diminuição das reações adversas aos medicamentos e uma melhor eficácia do tratamento. A farmacogenética tem como papel fundamental identificar tais polimorfismos de forma rápida, eficiente e economicamente viável, que como consequência proporcionará ajuda nas pesquisas e desenvolvimento dos estudos farmacogenéticos nas indústrias farmacêuticas.

As informações obtidas a partir de testes

farmacogenômicos serão essenciais no tratamento do câncer, pois uma terapêutica adequada com o fármaco e a dose certa, o aumento da segurança do paciente e uma melhor eficácia do tratamento poderão ser obtidos. Observa-se que o campo da oncologia molecular progredirá devido à utilização da farmacogenética e farmacogenômica, proporcionado a essas áreas um grande potencial na otimização da terapia farmacológica. Os profissionais de saúde terão um grande papel na assistência farmacológica proporcionando uma medicina personalizada para a população em um futuro próximo.

A utilização de biomarcadores pode levar a economias significativas em desenvolvimento clínico de drogas, em melhor delimitação de cada teste, e reduzindo a taxa de falhas através da previsão inicial da eficácia e toxicidade de drogas em desenvolvimento. Além disso, a estratificação pode envolver inúmeros benefícios após a autorização, contribuindo para o desenvolvimento de novas indicações, o aumento da taxa de penetração no alvo e melhorar a adesão. Portanto, o que a princípio pode parecer um mercado considerável redução uma droga, a longo prazo pode levar a tamanho muito semelhante mercado.

Com isso, as ampliações de experiências são necessárias para delimitar o valor real do uso da farmacogenética na terapêutica oncológica, atuando na eficácia e adesão aos antineoplásicos e na tomada de decisões regulatórias, visto que o conhecimento prévio nesta área, incentiva a indústria farmacêutica a investir em pesquisa e assim a transmissão de informações para os profissionais de saúde além de, evidenciar o diagnóstico de diversas patologias.

REFERÊNCIAS

ANTON, E.M; RENNER, J.D.P; VALIM, A.R.M; DOTTO, M.L; POSSUELO, L.G. Avaliação epidemiológica da influência dos genes GSTM1 e GSTT1 na susceptibilidade ao câncer de mama em mulheres atendidas em um hospital do Sul do Brasil: um estudo-piloto. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v.54, n.4, p.411-415, 2010.

BATALHA, A.R.C. O Papel do Farmacêutico na implementação de estudos de Farmacogenômica: Interação com a medicina familiar. Porto: EdUFB, 2013.

CABALEIRO, T; PÉREZ, R.P; OCHOA, D; SANTOS, F.A. Aplicación de la farmacogenómica y otras nuevas tecnologías al desarrollo de medicamentos. **Medicina Clínica**, v.140, n.12, p.558-563, 2013.

- CREWS, K.R; CROSS, S.J; MCCORMICK, J.N; BAKER, D.K; MOLINELLI, A.R; MULLINS, R; RELLING, M.V; HOFFMAN, J.M. Development and Implementation of a Pharmacist-Managed Clinical Pharmacogenetics Service. **Am J Health Sys Pharm**, v.68, n.2, p.143-150, 2011.
- CHIN, L; ANDERSEN, J.N; FUTREAL, P.A. Cancer genomics: from discovery science to personalized medicine. **Nature Medicine**, v.17, n.3, p.297-303, 2011.
- COHEN, J; WILSON, A.E; MANZOLILLO, K. Clinical and economic challenges facing pharmacogenomics. **Pharmacogenomics**, v.13, p.378-388, 2013.
- DEVERKA, P.A; VERNON, J.E; MCLEOD, H.L. Economic opportunities and challenges for pharmacogenomics. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.50, p423-433, 2010.
- FREITAS, A.R. **Aspectos da Farmacogenética e Farmacogenômica em Oncologia** [dissertação]. Anápolis: Universidade Estadual de Goiás, Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, 2015.
- GUȚIU, I.A; ANDRIEȘ, A; MIRCIOIU, C; RĂDULESCU, F; GEORGESCU, A.M; CIOACĂ, D. Pharmacometabonomics, pharmacogenomics and personalized medicine. **Romanian journal of internal medicine**. **Revue roumaine de medecine interne**, v.48, n.2, p.187-191, 2010.
- HIRANO, L.Q.L. **Farmacogenética: Fundamentos e aplicações**. Goiânia: EdUFG, 2011.
- LEE, K.C; MA, J.D; KUO, G.M. Pharmacogenomics: Bridging the gap between science and practice. **Journal Am Pharm Assoc**, v. 50, n.1, 2010.
- NAKAJIMA, T; YASUFUKU, K; NAKAGAWARA, A; KIMURA, H; YOSHINO, I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. **Chest**, 2011.
- PEREIRA, L.C.G; COSTA, C.A.S.V; ARAÚJO, G; LACERDA, E.P.S. Análise do polimorfismo no gene CYP2C29 Em Camundongos swiss e sua influência no tratamento do câncer. **Estudos, Goiânia**, v.39, n.3, p.321-330, 2012.
- PIRANDA, D.N; ALVES, D.R.F; JORGE, R.V. Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer de Mama, **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2013.
- RAMAN, G; TRIKALINOS, T.A; ZINTZARAS, E; KITSIOS, G; ZIOGAS, D; IP, S; LAU J. Reviews of selected pharmacogenetic tests for non-cancer and cancer conditions. **Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)**, 2010.
- RAMOS, A; FARIA, P.M; FARIA, A. Revisão sistemática de literatura: Contributo para a inovação na investigação em Ciências da Educação. **Revista Diálogo Educ**, Curitiba, v.14, n.41, p.17-36, 2014.
- RODRÍGUEZ, V.J; ALSARB, M.J; AVENDAÑO, C; GÓMEZ, C.P, GARCÍA, F.A. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica . **Fundamentos científicos y marco legal (I)**, v.120, n.63-67, 2015.
- SANTOS, J.C; LACERDA, E.P.S; COSTA, C.A.S.T.V; LIMA, A.P. **Farmacogenética aplicada ao câncer no SUS: Quimioterapia Individualizada e Especificidade Molecular Para o Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica**. Universidade Federal de Goiás – UFG, Goiânia, Goiás, Brasil, 2010.

