

Farmacogenômica:

Engajar e unir equipes é a chave para o cuidado avançado



As terapias medicamentosas não podem ter uma abordagem única

Mais de 90% das pessoas carregam, pelo menos, uma variação farmacogenética potencialmente acionável¹, o que dá uma importância crescente à farmacogenômica (PGx) no suporte à decisão clínica. Adicionalmente, as populações não europeias carregam uma maior frequência de variantes, muitas ainda não capturadas pelas atuais definições de alelo PGx, e que são consideradas prejudiciais.² Sem o conhecimento dos fatores farmacogenéticos, a seleção e administração inadequadas de medicamentos podem resultar em resposta terapêutica reduzida ou graves reações adversas a medicamentos (RAMs), sendo este último fator estimado como a sexta principal causa de morte em todo o mundo e a quarta principal causa nos Estados Unidos e Canadá.³

Com a generalizada prevalência da variância PGx, não surpreende que a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA tenha identificado mais de 450 medicamentos com considerações PGx acionáveis.⁴ Isso inclui mais de 100 medicamentos com orientação clínica publicada.⁵ Alguns exemplos de variantes genômicas clinicamente significativas que influenciam a terapia medicamentosa incluem:

- Metabolismo reduzido de opióides mediado pelo citocromo P450, o que pode levar a depressão respiratória excessiva e morte.
- Efeitos da diminuição do metabolismo TPMT no tratamento com tiopurina, que poderia predispor a graves toxicidades sanguíneas.
- Efeitos da redução da captação de sinvastatina pelo fígado, que pode causar danos musculares significativos.

No entanto, o teste farmacogenômico preventivo ainda está emergindo como prática recomendada, traduzindo genótipos em fenótipos acionáveis. Embora a PGx seja um assunto que intriga muitos médicos, a sua transição para um componente prático da rotina de diagnósticos e de tratamentos exigirá acesso a dados PGx consistentes e baseados em evidências, e uma abordagem baseada em equipe envolvendo profissionais de saúde, desde médicos, farmacêuticos e enfermeiros, até técnicos de laboratório e gestores de benefícios.

3 passos para colocar a PGx em prática



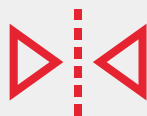
Conscientização:

Envolvendo os médicos sobre como, quando e por que usar a PGx



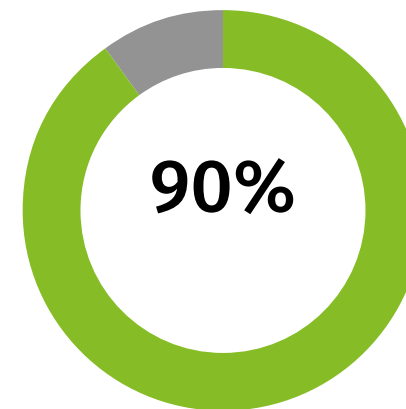
Alerta:

Colocando os dados certos nas mãos dos médicos



Alinhamento:

A PGx funciona melhor quando as equipes de cuidados trabalham em conjunto



Mais de 90% das pessoas carregam, pelo menos, uma variação farmacogenética potencialmente acionável.¹

Conscientização: Envolvendo os médicos sobre como, quando e por que usar a PGx

Os médicos estão cientes do impacto dos fatores genéticos na terapia medicamentosa, mas nem sempre se sentem preparados para implementar essas informações em sua prática diária:

- Uma pesquisa nacional dos EUA com 10.303 médicos indicou que, embora 97,6% deles concordassem que a variação genética pode influenciar a resposta ao medicamento, apenas 29% deles receberam qualquer formação em farmacogenômica e apenas 10,3% se sentiam adequadamente informados sobre testes PGx. Menos de 40% deles haviam pedido recentemente um exame ou pensaram na hipótese de pedir um exame em um futuro próximo.⁶
- Da mesma forma, um estudo japonês descobriu que, embora a maioria dos farmacêuticos pesquisados considerasse que a PGx tinha potencial para melhorar o atendimento ao paciente, apenas 26% estavam envolvidos em testagem PGx e 12,4% haviam recebido formação específica relacionada à PGx.⁷
- Uma pesquisa com 285 médicos de cinco das unidades da rede de ensaios clínicos Implementing GeNomics In practiCe (IGNITE) revelou que a maioria dos médicos se sentia despreparada para usar informações genéticas em sua prática e acreditava que era necessário tomar medidas para desenvolver ferramentas e treinamento para médicos. Aqueles com cinco anos ou menos de prática eram mais propensos a relatar que seu

treinamento os havia preparado para cuidar de pacientes de alto risco genético, em comparação com aqueles com mais de cinco anos de experiência (41% vs. 25%).⁸

- Outro estudo, envolvendo 597 médicos de cuidados primários nos Estados Unidos, revelou que, embora a maioria dos entrevistados tivesse ouvido falar de testes de farmacogenômica e adiantado que seriam úteis para seus pacientes, apenas 13% se sentiram confortáveis para solicitar tais testes e 22% relataram que não receberam qualquer formação em farmacogenômica.⁹

Nem sempre é claro para os médicos qual é o momento mais benéfico para se solicitar um teste. Geralmente, os laboratórios que conduzem testes PGx fornecem respostas a perguntas frequentes e outros guias para ajudar os médicos a entender melhor por que motivo devem solicitar o teste PGx. Mas o marketing direto de laboratórios comerciais nem sempre consegue incluir o contexto completo que o médico precisa, sobretudo se ele não tiver formação adequada sobre as possíveis interpretações dos testes farmacogenéticos. Simplesmente ser persuadido a solicitar os testes sem saber como aplicar os resultados pode causar mais confusão do que benefício.



Uma pesquisa nacional dos EUA com 10.303 médicos indicou que, embora 97,6% deles concordassem que a variação genética pode influenciar a resposta ao medicamento, apenas 29% deles receberam alguma formação em farmacogenômica.⁶



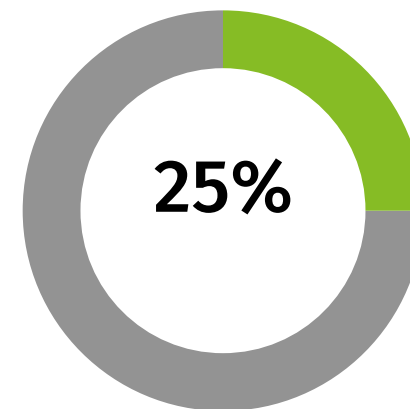
A Wolters Kluwer, reconhecendo a necessidade de ajudar os médicos a entender a importância da farmacogenômica desde o princípio, tem feito curadoria de conteúdo sobre PGx clinicamente relevante desde 2003 e é amplamente reconhecida como líder em orientação clínica extensa e prática sobre importantes interações de PGx. Este conteúdo abrange a prevalência de variantes genômicas em populações de pacientes, a utilidade e interpretação de testes de laboratório e recomendações clínicas subsequentes.¹⁰

Para médicos que trabalham no próprio local do cuidado, monografias de resumo sobre genética em medicamentos fornecem recomendações de testes e gestão de pacientes a partir de diretrizes autorizadas clinicamente acionáveis.¹¹ Esses resumos concisos também oferecem uma classificação comprobatória exclusiva que dá ao médico uma perspectiva mais robusta sobre a verdadeira importância clínica geral dos testes genéticos. Os resumos acionáveis são vitais para os médicos da linha de frente que precisam de orientação imediata sobre questões de genética em

medicamentos em situações de tratamento direto, sem tempo para se envolver em pesquisas aprofundadas de informações sobre medicamentos.

Quando dados de pesquisa mais abrangentes são necessários, os médicos precisam ter acesso a um conteúdo aprofundado de farmacogenômica. Para atender a essa necessidade, as monografias centrais de medicamentos do Lexicomp® contêm links para monografias baseadas em genética, detalhadas e amplamente referenciadas, que fornecem uma visão geral da incidência populacional das variações genéticas mais comuns ou clinicamente importantes e da relevância da reação aos medicamentos.

Referências online e móveis sobre medicamentos farmacogenômicos também oferecem benefícios fora da arena do cuidado direto, fornecendo informações de pesquisa genética valiosas para departamentos de questões médicas e P&D, e um contexto de segurança importante para empresas de benefícios de saúde, que têm expandido lentamente a cobertura para testes genéticos na última década.



Apenas 25% dos médicos que atuam há mais de cinco anos dizem que se sentem preparados para lidar com pacientes de alto risco genético.⁸

Alerta: Colocando os dados certos nas mãos dos médicos

Entrevistas com médicos de clínica geral no Reino Unido revelaram que a maioria via valor na PGx, mas sentia que havia muitos obstáculos para adotá-la no cuidado primário e na prática diária, incluindo a formação de médicos, relação custo-benefício e incorporação de informações em registros eletrônicos de saúde.¹²

Atualmente, a integração de dados genômicos e ferramentas de suporte a decisões médicas em registros eletrônicos de saúde é uma das maiores barreiras para a adoção mais ampla de testes farmacogenômicos preventivos.

A Rede de Registros Médicos Eletrônicos e Genômica (eMERGE, Electronic Medical Records [EMR] and Genomics) está abrindo o caminho na implementação da PGx e na integração dos resultados dentro do

Registro Eletrônico de Saúde (RES) e dos sistemas de suporte a decisões médicas nos Estados Unidos. Uma pesquisa com dez unidades da rede relatou que atrasos no processo não foram decorrentes do teste farmacogenômico em si, mas mais provavelmente se deveram à tecnologia da informação na área da saúde, entre outras questões logísticas.¹³

À medida que mais medicamentos comumente usados nos cuidados primários incluem indicações na bula para testes farmacogenômicos, torna-se cada vez mais importante incluir essas diretrizes e precauções no RES e outros recursos de suporte a decisões médicas. Além disso, as tecnologias laboratoriais para realizar a genotipagem multiplexada estão rapidamente se tornando mais acessíveis e confiáveis, aumentando a demanda por triagens seguras em sistemas clínicos e farmacêuticos.

À medida que mais medicamentos comumente usados nos cuidados primários incluem indicações na bula para testes farmacogenômicos, torna-se cada vez mais importante incluir essas diretrizes e precauções no RES e outros recursos de suporte a decisões clínicas.



Os dados farmacogenômicos incorporados em um sistema RES, sistema clínico ou farmacêutico, servem como uma ferramenta poderosa para obter dados vitais no momento certo do processo de tomada de decisão. Um sistema projetado de forma inteligente com dados baseados em evidências pode ajudar a evitar que pacientes de alto risco sejam expostos a medicamentos “perigosos” devido às suas predisposições genéticas. Tal sistema forneceria recomendações de dosagem adequadas com base na variação genética relevante e alertaria apenas em combinações de risco conhecidas, otimizando os alertas que são disparados no sistema.

A Wolters Kluwer procura ajudar os médicos a superar algumas dessas barreiras tecnológicas, infundindo nos módulos de dados de medicamentos do Medi-Span® dados farmacogenômicos acionáveis e baseados em evidências que se alinham com o conteúdo confiável do Lexicomp, e fornecendo também orientações claras e melhores práticas sobre como otimizar e aplicar dados farmacogenômicos relevantes.

Com o suporte de uma Lista Seleccionada de Condições Médicas específicas para fenótipos farmacogenômicos distintos, mais de 350 associações de fármacos-fenótipos são reconhecidas na Interface de Programação de Aplicativo (IPA) de Contraindicações de Medicamentos para Doenças, do Medi-Span,

para alertar e aconselhar os médicos no próprio local de cuidado, sobre os riscos do uso de certos medicamentos em pacientes com condições genéticas específicas. As condições genômicas podem ser identificadas como uma entrada para a triagem com base na lista de problemas médicos do paciente como um fenótipo selecionado dentro do RES ou sistema de farmácia, ou por meio de um código SNOMED CT® enviado para o qual esse conceito de fenótipo está mapeado.

Adicionalmente, essas condições fenotípicas também estão integradas na IPA de Triagem de Dosagem e Pedidos de Medicamentos do Medi-Span, como contexto específico do paciente, com o intuito de ajustar adequadamente os alertas de intervalo de dosagem em indivíduos sensíveis. Esta é uma funcionalidade essencial para evitar superdosagens de medicamentos potencialmente prejudiciais em pacientes com capacidade metabólica reduzida.

Os dados farmacogenômicos incorporados em um sistema RES, sistema clínico ou farmacêutico, servem como uma ferramenta poderosa para obter dados vitais no momento certo do processo de tomada de decisão.





Alinhamento: A PGx funciona melhor quando as equipes de cuidados trabalham em conjunto

Com os recursos disponíveis no local de atendimento e no RES, o elemento final para a adoção bem-sucedida da PGx é o humano. Muitos profissionais médicos e não médicos precisam colaborar entre si, comunicar e alinhar recursos para integrar totalmente a PGx na prática cotidiana de uma organização.

Alguns especialistas recomendam uma equipe que inclua o seguinte:

- Médicos que entendam quando o teste é necessário e como a terapia medicamentosa pode ser afetada
- Laboratórios/técnicos treinados para administrar e aconselhar sobre os testes apropriados
- Farmacêuticos para aconselhar sobre farmacocinética e farmacodinâmica e recomendar a escolha e a dosagem adequadas de medicamentos
- Especialistas em genética ou outros com treinamento apropriado para aconselhar sobre a aplicação/ interpretação dos resultados dos testes. Pessoal para abordar os riscos, benefícios e limitações dos testes

Sistemas ou infraestrutura para dar suporte às seguintes necessidades:

- Configuração de TI/RES e manutenção de triagem e alertas apropriados de PGx
- Processo para documentação de medicamentos relevantes e históricos familiares
- Provedor de serviços faturáveis
- Mecanismo para relatar resultados

O investimento da Wolters Kluwer em conteúdo de farmacogenômica visa beneficiar todos os membros desta equipe de cuidados multidisciplinares, fornecendo soluções que centralizam e padronizam a apresentação deste conteúdo ao provedor certo, no momento certo, proporcionando informações e contexto relevantes para o paciente certo.

Conclusão

Um estudo canadense com 180 pacientes usando medicamentos antidepressivos/antipsicóticos que realizaram os testes de PGx revelou que a genotipagem levou a 81 alterações de medicamentos em 33 pacientes únicos (representando 22% dos participantes do estudo). Os autores do estudo determinaram que o custo da realização dos testes e o ajuste das terapias medicamentosas era inferior a CAD\$ 25 por paciente e, portanto, era administrado de forma eficiente pela equipe da farmácia e compensava o custo.¹⁴

À medida que mais médicos adotam, adaptam e aprendem sobre medicina personalizada e farmacogenômica, a segurança dos medicamentos tende a aumentar cada vez mais. Peter Bonis, MD, Diretor Médico da Wolters Kluwer Clinical Effectiveness, observa que “os avanços científicos continuam a oferecer novas opções para medicamentos que têm o potencial de melhorar e salvar vidas. A acessibilidade desses medicamentos gerou um vigoroso debate público. Igualmente importante – mas que não foi tão destacado em debate público – são os esforços para garantir que os medicamentos sejam usados com sabedoria e segurança. A farmacogenômica representa uma dessas abordagens para a prescrição com precisão.”

¹ Van Driest et al, Clin Pharmacol Ther. Abril de 2014; 95(4): 423–431.

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237584/>

³ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/adverse-drug-reaction>

⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

⁵ <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278335/>

⁷ Clin Pharm Ther. Junho de 2021; 46(3):649-657. doi: 10.1111/jcpt.13367. Epub, 8 fev 2021.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042363/>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440554/>

¹⁰ Chang et al, J Med Libr Assoc. Jan 2016;104(1):58-61; Vaughan et al, J Med Libr Assoc. Jan 2014;102(1):47-51

¹¹ Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC): <https://cpicpgx.org/guidelines/>; Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG): <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/> pharmacogenetics; FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

¹² J Community Genet. Jul 2020; 11(3):269-277. doi: 10.1007/s12687-020-00468-2. Epub, 28 mai 2020.

¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301516313079>

¹⁴ J Pers Med. 24 dez 2020;11(1):11. doi: 10.3390/jpm11010011.

