

## Farmacogenômica: Aspectos Éticos

### Pharmacogenomic: Ethical Aspects

Eliane S. Azevêdo

*Núcleo de Bioética, Departamento de Ciências Biológicas da UEFS (Feira de Santana, BA), Brasil*

Os avanços nas ciências genômicas estão levando ao surgimento de uma proposta terapêutica revolucionária, a farmacogenômica. Inspirada na farmacogenética, surgida na década de quarenta do século passado, a farmacogenômica busca a relação entre o metabolismo de drogas e estudos moleculares de DNA e/ou RNA objetivando a prescrição da medicação certa, na dose certa, à pessoa certa. Otimizando as expectativas, a forma tradicional de prescrição já está sendo denominada, por alguns, de “medicação tamanho único”. Todavia, os conflitos éticos decorrentes da farmacogenômica também já preocupam, em especial, se analisados sob o olhar de países em desenvolvimento. Vários desses conflitos são discutidos no presente trabalho.

**Palavras-chaves:** Farmacogenômica; farmacogenética, ética, bioética, países desenvolvimento.

The advances on genomic studies may entirely changes the concept of drugs prescriptions. Based on the traditional pharmacogenetics, the pharmacogenomics aims to understand the relationship between drug metabolism and DNA or RNA molecular variations to prescribe the right drug, in the right dosage to the right person. In addition, some of the enthusiastic about this practice are referring to the traditional therapeutics as single size drugs. However, there are many ethical conflicts risen by pharmacogenomics. In the present paper some of these conflicts are discussed, specially from a developing country view.

**Key words:** Pharmacogenomics, pharmacogenetics, ethics, bioethics, developing countries.

O avanço das ciências genômicas criou uma opção terapêutica tão revolucionária que, sendo comprovada e aceita, mudará, totalmente, o conceito de prescrição medicamentosa em Medicina<sup>(16)</sup>.

Do ponto de vista da indústria farmacêutica, a farmacogenômica poderá reduzir em até 60% os custos para a produção de um novo medicamento, atualmente estimado em cerca de 880 milhões de dólares<sup>(11)</sup>. Além disso, os entusiastas da farmacogenômica exaltam as vantagens de usar-se a droga certa, para a pessoa certa, na dose certa. Assim, este novo capítulo da

prática médica está sendo denominado de “medicina personalizada” em contraposição à tradicional medicina, já cognominada, por alguns, “tamanho único”, isto é, em depreciativa referência à medicação para uso de todos<sup>(8)</sup>.

Não obstante todo entusiasmo da indústria farmacêutica, a farmacogenômica, como tantos outros avanços em medicina, está imerso em questionamentos éticos, principalmente em se tratando de países em desenvolvimento.

### Uma Breve Revisão Sobre Genes e Drogas

A observação inicial sobre influências de produtos gênicos primários (proteínas e enzimas), no metabolismo de drogas ocorreu há cerca de seis décadas. Em 1946, no Japão, o Dr. Takahara, observou que a ausência da habitual formação de bolhas e o surpreendente surgimento de coloração

Recebido em 23/12/2004

Aceito em 19/01/2005

Endereço para correspondência: Profa. Eliane S. Azevêdo, Núcleo de Bioética/UEFS, BR 116N, km 03, 44031-460 Feira de Santana, BA, Brasil. Tel.: 55 75 224-8124. E-mail: eliane@uefs.br

**Gazeta Médica da Bahia** 2004;74(2):Jul-Dez:145-148.

© 2004 Gazeta Médica da Bahia (ISSN 0016-545X).

Todos os direitos reservados.

escura após o uso tópico de água oxigenada em uma garota de 11 anos, também ocorria em três de seus cinco irmãos. A mente investigativa do Dr. Takahara o levou à descoberta de que a deficiência da enzima catalase era a causa deste tipo de reação inesperada ao uso tópico da água oxigenada; cunhou a palavra acatalasemia para identificar o quadro bioquímico-clínico; sugeriu que um par de genes de herança autossômica recessiva era o responsável pela ausência da síntese da enzima catalase e demonstrou que, entre os japoneses, o gene para a deficiência de catalase ocorre com frequência que varia de 0,3% a 12%<sup>(1,13,15)</sup>.

Durante a Guerra do Vietnã, alguns soldados americanos desenvolveram episódios de anemia hemolítica após o uso de primaquina como preventivo para malária. Mais tarde, demonstrou-se que a deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase ( $G_6PD$ ), nas hemácias, interferia no metabolismo da primaquina causando anemia hemolítica. Não apenas primaquina, mas muitos outros medicamentos que também usam a via do glutatíon para seu metabolismo levam ao surgimento de episódios de anemia hemolítica nos portadores de deficiência de  $G_6PD$ . O fato da deficiência da enzima  $G_6PD$  ser de herança ligada ao cromossomo X facilitou a observação em soldados (homens) e favoreceu o desenvolvimento de estudos populacionais em várias partes do mundo<sup>(2,3,12)</sup>.

Esses achados e outras observações incomuns na resposta ao uso de drogas levaram Vogel a criar a palavra *farmacogenética* significando os estudos de fatores genéticos no metabolismo de drogas. Em 1971, Brewer reconheceu que os genes eram também responsáveis por certa variação na resposta a agentes ambientais e criou a palavra *ecogenética* cujo conceito foi re-elaborado mais tarde por Omenn & Motulsky<sup>(14)</sup>.

Quando a palavra farmacogenética foi criada, os estudos de genética humana eram restritos aos efeitos das variações de enzimas e de proteínas sobre o metabolismo de drogas. Após o projeto genoma humano, os estudos em farmacogenética ganharam nova dimensão, explorando variações nas próprias moléculas de DNA e de RNA correlacionando-as à diversidade de respostas ao uso de drogas<sup>(5)</sup>.

Atualmente, a relação entre metabolismo de drogas e características hereditárias é denominado de farmacogenômica, farmacoproteômica ou mesmo o termo tradicional, farmacogenética<sup>(8)</sup>. Muitas vezes, o conceito desses termos não fica bem esclarecido devido a interesses específicos ou preferência terminológica do pesquisador. No presente trabalho, far-se-á uso da palavra farmacogenética conforme seu significado original, reservando-se a palavra farmacogenômica para a relação entre metabolismo de drogas e estudos moleculares de DNA e/ou RNA através de técnicas modernas de biologia molecular.

### Aspectos Éticos e Sociais da Farmacogenômica

Não obstante complexos, os aspectos sociais e éticos da farmacogenômica permitem alguns destaques, principalmente, se analisados sob a perspectiva de países em desenvolvimento.

1- As lições advindas da biologia do desenvolvimento demonstram que *ligar* e *desligar* genes são fenômenos pouco compreendidos pela ciência não obstante ocorrerem, na espécie humana, desde a formação do zigoto até a vida adulta<sup>(17)</sup>. Além disso, torna-se cada dia mais comprovado que os fenômenos epigenéticos são de fundamental importância neste complexo processo de silenciamento e de ativação de genes<sup>(9)</sup>. Conseqüentemente, a esperada presença de determinada proteína ou enzima em níveis adequados de atividade para satisfazer os requerimentos de uma medicação personalizada poderá não ser observada devido a diferenças culturais, sociais e étnicas resultantes da diversidade na qualidade e/ou quantidade de alimentos em uso, tanto quanto na diversidade genética entre grupos e populações<sup>(4)</sup>. Por exemplo, brasileiros miscigenados e desnutridos poderão nunca se beneficiar de drogas “personalizadas” testadas em brancos bem nutridos do hemisfério norte e vice-versa.

2- Considerando que grande parte da variabilidade genética humana está relacionada a diferenças étnicas, será pouco provável não se partir para a produção de

medicamentos específicos para certo grupo étnico ou raça<sup>10</sup>. Do ponto de vista ético, a produção de medicamentos etnia-específicos irá contribuir para aprofundamento das divisões entre a humanidade e seus subsequentes desafios. As drogas personalizadas irão favorecer relações de paz entre povos ou irão estimular exatamente o contrário?

3- Um terceiro ponto de preocupação está relacionado à complexidade da prescrição de medicamentos personalizados. Haverá necessidade prévia de um teste de DNA, o qual poderá não ser conclusivo mas sujeito a interpretação probabilística<sup>(6)</sup>. Quem irá decidir qual nível de probabilidade a droga será segura e eficaz? Serão os médicos clínicos forçados a se tornarem capacitados para interpretação de testes de DNA ou haverá necessidade da ajuda de geneticistas ou de biólogos moleculares? Haverá surgimento de um novo tipo de aconselhamento antes do uso de uma medicação personalizada? Irá o aconselhamento farmacogenômico tornar-se um novo tipo de prática médica? A qual custo?

4- Em países em desenvolvimento, como o Brasil, onde o serviço de saúde pública não consegue atender às necessidades básicas da população, quem irá pagar por um tratamento personalizado com teste de DNA incluso? Não irá a medicina personalizada aprofundar mais ainda as distâncias entre uma medicina “de rico” e uma medicina “de pobre”? Não estará este novo tipo de discriminação social fomentando mais conflitos que benefícios dentro de um mesmo país?

5- Para aqueles com condições socioeconômicas que permitam o custeio de medicação personalizada, os problemas éticos também existem. A exigência de testes de DNA prévios ao uso da medicação cria novos riscos de quebra de confidencialidade e, conseqüentemente, abre a possibilidade de danos sociais ao paciente e sua família. Esses riscos vão desde a construção de preconceitos (doença não passível de tratamento devido aos genes do paciente e, conseqüentemente, dos parentes), até conflitos com seguradoras de saúde e empregadores. Um

novo conceito de discriminação social poderá surgir, rotulando as pessoas de acordo com os seus genes, para o grupo dos “eufarmacogenômicos” ou o oposto. Alguns poderão chegar à exorbitância de preferir ter filhos com pessoas reconhecidamente eufarmacogenômicos para resposta a medicações para as doenças mais preocupantes. Assim, a indústria farmacêutica poderá tornar-se a modeladora da composição genética das futuras gerações.

6- Qual será o limite de frequência das variantes genéticas que permitirão, economicamente, o investimento na produção de drogas personalizadas? Em analogia ao que vem sendo chamado de “drogas órfãs”, ou seja, aquelas cuja frequência da doença não estimula o mercado, existirão também conjuntos raros de genes que, não obstante serem excelentes metabolizadores para certa medicação, ocorram com raridade na população alvo para consumo. Assim, não basta ter os genes, é necessário que, nessa população, ocorram acima de uma certa frequência economicamente viável ao investimento.

7- Sabe-se que, em circunstâncias especiais, a complexidade da biologia humana é capaz de lançar mão de percursos metabólicos alternativos e inesperados. Será que o teste de DNA, anterior ao uso da medicação, será capaz de perscrutar as peculiaridades metabólicas de cada um, resultantes de unicidades genéticas e ambientais? Será que a promessa de oferta da medicação certa, na dose certa, para a pessoa certa, terá condições de sempre ser atingida? Ou o tradicional “efeito Weber”<sup>(7)</sup> também continuará prevalecendo para a farmacogenômica? Isto é, continuará a expectativa de que “o número de efeitos adversos relatados para cada droga aumentará até a metade do segundo ano de comercialização da medicação.”

Finalmente, se um progresso médico, como a farmacogenômica, não irá mudar para melhor a vida da maioria das pessoas, poderá, do ponto de vista ético, ser considerado um *progresso*?

## Referências Bibliográficas

1. Aebi HE. The investigation of inherited enzyme deficiencies with special reference to acatalasemia. *In* Proc. 3<sup>rd</sup> Internat Cong Hum Genet, p. 189, 1967.
2. Azevedo ES, Yoshida A. Brazilian variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase (Gd Minas Gerais). *Nature* 222: 380, 1969.
3. Beutler E, Yoshida A. Human glucose-6-phosphate dehydrogenase variants: a supplementary tabulation. *Ann Hum Genet* 37: 151, 1973.
4. Evans EE, McLeod HL. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med* 348: 538-549, 2003.
5. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429:464-8, 2004.
6. Freund CL, Wilfond BS. Emerging ethical issues in pharmacogenomics: from research to clinical practice. *Am J Pharmacogenomics* 2: 273-281, 2002.
7. Harnell NR, Wilson JP, Patel NC, Crismon ML. Adverse event reporting with selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 37: 1387-1391, 2003.
8. Jain KK. Role of pharmacogenomics in the development of Personalized medicine. *Am J Pharmacogenomics* 5: 331-336, 2004.
9. Kremenskoy M, Kremenska Y, Ohgane J, Hattori N, Tanaka S, Hashizume K, Shiota K. Genome-wide analysis of DNA methylation status of CpG islands embryoid bodies, teratomas, and fetuses. *Biochem Biophys Res Com* 311: 884-890, 2003.
10. Lee SS. Race, distributive justice and the promise of pharmacogenomics: ethical considerations. *Am J Pharmacogenomics* 3: 385-392, 2003.
11. Lipton P. Pharmacogenetics: the ethical issues. *Am J Pharmacogenomics* 3: 14-16, 2003.
12. Motulsky, AG. Multifactorial inheritance and heritability in pharmacogenetics. *Hum. Genet. (suppl.)* 1: 7, 1978.
13. Motulsky AG. Pharmacogenetics. *Prog Med Genet* 3:49, 1964.
14. Omenn GS, Motulsky AG. “Ecogenetics”: genetics variation in susceptibility to environmental agents. *In*: BH Cohen, AM. Liliensfeld, PC. Huang (ed.), *Genetic Issues in Public Health and Medicine*. Boston: Charles C. Thomas, 1978.
15. Takahara S. Progressive oral gangrene probably due to block of catalase in the blood (acatalasemia). *Lancet* 2: 1101, 1952.
16. Sadée W. The Human Genome Project. Pharmacogenomics. *BMJ* 319: 1286-1296, 1999.
17. Zingg J-M, Jones PA. Genetic and epigenetic aspects of DNA methylation on genome expression, evolution, mutation and carcinogenesis. *Carcinogenesis* 18: 869-882, 1997.