

REVISÃO DE LITERATURA IDENTIFICADO

A IMPORTÂNCIA DA FARMACOGENÔMICA PARA A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DA FARMACOTERAPIA: REVISÃO INTEGRATIVA

THE IMPORTANCE OF PHARMACOGENOMICS FOR THE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF DRUG THERAPY: AN INTEGRATIVE REVIEW

Natália de Moraes Cordeiro¹

¹ Afya Unigranrio, campus Barra da Tijuca. E-mail do autor correspondente: natalia.cordeiro@afya.com.br.

Eixo Temático: 01 – Saúde

RESUMO

Introdução: A resposta aos medicamentos varia entre indivíduos, e parte dessa variabilidade decorre de alterações genéticas que modificam a farmacocinética, a farmacodinâmica e o risco de toxicidade. **Objetivo:** Analisar a importância da farmacogenômica para a segurança e a eficácia da farmacoterapia, bem como os desafios para sua implementação clínica, com atenção ao contexto brasileiro. **Método:** Realizou-se revisão integrativa da literatura, com busca no PubMed/MEDLINE, na Scientific Electronic Library Online e nas plataformas de periódicos Nature Portfolio, Cell Press, Science, Proceedings of the National Academy of Sciences, Public Library of Science e The Lancet. Foram considerados trabalhos publicados entre janeiro de 2015 e agosto de 2026 sobre utilidade clínica, implementação, custo-efetividade e diversidade populacional. Após avaliação de pertinência e qualidade, 15 publicações compuseram a síntese. **Resultados:** As evidências demonstraram que testes farmacogenômicos orientam a seleção e o ajuste de medicamentos, reduzem reações adversas clinicamente relevantes e favorecem decisões mais individualizadas. A maior efetividade ocorreu quando o resultado foi disponibilizado de forma preventiva, integrado ao prontuário eletrônico e acompanhado por suporte à decisão. Persistem limitações relativas à infraestrutura, capacitação, reembolso, padronização e baixa representatividade de populações geneticamente diversas. **Conclusão:** A farmacogenômica constitui ferramenta relevante para qualificar a farmacoterapia, mas sua adoção responsável exige evidência gene-fármaco robusta, integração multiprofissional e estratégias que promovam equidade.

Palavras-chave: Farmacogenômica. Medicina de Precisão. Farmacoterapia. Segurança do Paciente. Variação Genética.

ABSTRACT

Introduction: Drug response varies among individuals, and part of this variability results from genetic changes that modify pharmacokinetics, pharmacodynamics, and toxicity risk. **Objective:** To analyze the importance of pharmacogenomics for the safety and effectiveness of drug therapy and the challenges to its clinical implementation, with attention to the Brazilian context. **Method:** An integrative literature review was conducted through searches in PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online, and the journal platforms of Nature Portfolio, Cell Press, Science, Proceedings of the National Academy of Sciences, Public Library of Science, and The Lancet. Publications issued from January 2015 to August 2026 addressing clinical utility, implementation, cost-effectiveness, and population diversity were considered. After relevance and quality assessment, 15 publications comprised the synthesis. **Results:** Evidence showed that pharmacogenomic testing guides drug selection and dose adjustment, reduces clinically relevant adverse reactions, and supports more individualized decisions. Effectiveness was greatest when results were available preemptively, integrated into electronic health records, and accompanied by decision support. Limitations persist regarding infrastructure, training, reimbursement, standardization, and the underrepresentation of genetically diverse populations. **Conclusion:** Pharmacogenomics is a relevant tool for improving drug therapy, but its responsible adoption requires robust gene-drug evidence, multiprofessional integration, and strategies that promote equity.

Keywords: Pharmacogenomics. Precision Medicine. Drug Therapy. Patient Safety. Genetic Variation.

INTRODUÇÃO

A variabilidade interindividual da resposta medicamentosa é um problema central da prática clínica. Mesmo quando diagnóstico, dose e adesão parecem semelhantes, pacientes podem apresentar benefício terapêutico insuficiente ou eventos adversos de intensidades distintas. Idade, função renal e hepática, interações medicamentosas, alimentação e comorbidades contribuem para esse fenômeno; entretanto, variantes herdadas também alteram enzimas metabolizadoras, transportadores, receptores e outros alvos farmacológicos. A farmacogenômica estuda de modo abrangente essas relações e busca converter a informação genômica em uma escolha mais segura de fármaco e dose. Sua utilidade não decorre de um determinismo genético, mas da integração entre genótipo, fenótipo previsto e condições clínicas do paciente.^{1,2}

O campo avançou de associações isoladas para recomendações acionáveis. Entre os pares gene-fármaco mais consolidados encontram-se CYP2C19–clopidogrel, CYP2C9/VKORC1–varfarina, TPMT/NUDT15–tiopurinas, DPYD–fluoropirimidinas, SLCO1B1–estatinas e HLA-B*57:01–abacavir. Nesses exemplos, o resultado pode orientar a seleção de uma alternativa, a redução ou elevação da dose e o monitoramento intensificado. Consórcios como o Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium transformam evidências acumuladas em diretrizes gratuitas, atualizadas e diretamente utilizáveis quando o genótipo está disponível.³

Apesar desse amadurecimento, a incorporação rotineira permanece desigual. A evidência é mais robusta para alguns medicamentos, enquanto outros pares ainda dependem de validação. Além disso, resultados laboratoriais precisam ser traduzidos em recomendações compreensíveis, disponibilizados no momento da prescrição e reavaliados quando novas diretrizes surgem. O prontuário eletrônico, associado a alertas clínicos bem calibrados, é decisivo para que uma informação genética obtida uma única vez possa apoiar decisões ao longo da vida sem provocar fadiga de alertas ou interpretações inadequadas.⁴

Diante do impacto potencial sobre segurança do paciente, efetividade terapêutica e uso racional de recursos, esta revisão teve como objetivo analisar a importância da farmacogenômica na prática clínica, sintetizar evidências de utilidade e implementação e discutir barreiras e prioridades para sua adoção equitativa, com ênfase nas particularidades da população brasileira.

MÉTODO

Trata-se de revisão integrativa orientada pela pergunta: quais evidências sustentam a importância da farmacogenômica para a segurança e a eficácia da farmacoterapia e quais fatores condicionam sua implementação na prática clínica? A busca foi realizada em agosto de 2026 no PubMed/MEDLINE e na Scientific Electronic Library Online, complementada pela consulta às plataformas de periódicos Nature Portfolio, Cell Press, Science, Proceedings of the National Academy of Sciences, Public Library of Science e The Lancet. Utilizaram-se combinações dos termos pharmacogenomics, pharmacogenetics, precision medicine, clinical implementation, adverse drug reactions, cost-effectiveness, genetic ancestry, Brazil e seus equivalentes em português, com os operadores AND e OR.

Foram elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas ou de escopo e documentos de implementação publicados entre janeiro de 2015 e agosto de 2026, em português, inglês ou espanhol, que abordassem utilidade clínica, segurança, efetividade, custo-efetividade, suporte à decisão ou diversidade populacional. Excluíram-se duplicatas, resumos sem texto completo, estudos exclusivamente pré-clínicos e trabalhos sobre genômica tumoral sem aplicação à farmacogenômica germinativa. A seleção ocorreu por leitura de título e resumo, seguida de avaliação integral da pertinência, consistência metodológica e contribuição para a pergunta. Quinze publicações foram incluídas e organizadas em quatro eixos: benefício clínico; modelos de implementação; viabilidade econômica; diversidade e equidade. Por se tratar de síntese de literatura publicada, não houve participação direta de seres humanos.

RESULTADOS

A evidência de maior impacto clínico veio do estudo europeu PREPARE, ensaio de implementação multicêntrico, aberto, controlado e randomizado por conglomerados. A utilização preventiva de um painel com 12 genes, vinculada a recomendações de prescrição, reduziu em 30% o risco relativo de reações adversas clinicamente relevantes entre pacientes que receberam medicamentos contemplados pelas diretrizes, em comparação ao cuidado convencional (odds ratio 0,70).⁵ Esse resultado fornece demonstração pragmática de que a farmacogenômica pode produzir benefício além da validade analítica do teste. Revisão de evidências do mundo real também identificou redução de eventos adversos, embora tenha ressaltado heterogeneidade de desenhos, painéis e desfechos, o que limita comparações diretas.⁶

A estratégia preventiva apresenta vantagem operacional sobre o teste reativo: diversos genes são analisados antes da necessidade de um medicamento e permanecem disponíveis para prescrições futuras. Revisão recente sobre painéis clínicos assinala que mais de 95% das pessoas carregam ao menos uma variante farmacogenética acionável; portanto, a informação tende a adquirir utilidade acumulada ao longo da vida.⁷ Ainda assim, o valor do painel depende da inclusão de alelos relevantes para a população atendida, da qualidade do laboratório e da associação a recomendações transparentes. Testes diretos ao consumidor ou relatórios sem curadoria podem omitir variantes importantes e converter probabilidades em afirmações categóricas indevidas.

O desempenho clínico não é uniforme entre pares gene-fármaco. Para o clopidogrel, alelos de perda de função do CYP2C19 diminuem a formação do metabólito ativo e podem justificar outro antiagregante em cenários cardiovasculares definidos. Para varfarina, CYP2C9 e VKORC1 ajudam a estimar a dose inicial, mas idade, peso, dieta, interações e monitorização do índice internacional normalizado continuam essenciais. Na oncologia e na imunossupressão, DPYD, TPMT e NUDT15 identificam pacientes com maior risco de toxicidade grave; em reações de hipersensibilidade, alelos HLA podem indicar a necessidade de evitar determinados fármacos. Assim, a ação clínica varia de ajuste de dose a contraindicação, e deve respeitar o contexto descrito em cada diretriz.¹⁻³

A viabilidade econômica acompanha essa heterogeneidade. Revisão sistemática de 108 avaliações econômicas de medicamentos contemplados por diretrizes do consórcio clínico classificou 71% das estratégias farmacogenéticas como custo-efetivas ou geradoras de economia.⁸ Esse achado é favorável, mas não autoriza generalização: custo do teste, frequência do alelo, preço das alternativas, gravidade do evento evitado e organização do sistema modificam o resultado. A reutilização de um painel preventivo e a queda do custo de genotipagem podem melhorar a relação econômica, desde que os dados sejam interoperáveis e permaneçam acessíveis.

Os programas que avançaram para o cuidado real compartilham componentes estruturais: equipe multiprofissional, laboratório validado, consentimento e governança de dados, registro de fenótipos metabolizadores, educação de prescritores e pacientes e suporte informatizado no ponto de cuidado. Experiências de centros norte-americanos mostram diferentes portas de entrada: ambulatórios, internação, cardiologia, oncologia ou programas preventivos e indicam que a tecnologia isolada não resolve a implementação. Modelos multidisciplinares conseguiram inserir dezenas de intervenções gene-fármaco no prontuário, com alertas vinculados à prescrição.^{9,10}

Permanecem lacunas científicas. Variantes raras, combinações de variantes e genes ainda pouco estudados podem explicar parte da resposta não capturada por painéis convencionais. Abordagens que integram genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, microbioma e exposições clínicas prometem refinar a previsão, mas aumentam a complexidade analítica e exigem validação prospectiva antes do uso assistencial.^{11,12} Também é necessário distinguir associação estatística de utilidade clínica: um biomarcador só deve orientar conduta quando há evidência de que a decisão baseada no resultado melhora desfechos ou reduz danos.

A diversidade populacional é questão científica e ética. Frequências alélicas e padrões de desequilíbrio de ligação variam segundo ancestralidade e localização geográfica, e painéis construídos principalmente em grupos europeus podem apresentar desempenho inferior em outras populações.¹³ A ancestralidade, contudo, não deve ser usada como substituto rígido do genótipo individual. O caminho mais seguro é ampliar a representatividade dos estudos e validar variantes, ensaios e algoritmos em populações locais, evitando que a medicina de precisão reproduza desigualdades existentes.

No Brasil, uma revisão sistemática identificou 1.060 estudos farmacogenéticos, mas evidenciou concentração regional e representação desigual de grupos étnicos e áreas terapêuticas.¹⁴ Dados de sequenciamento do genoma completo em uma coorte brasileira de idosos reforçaram a elevada diversidade de variantes clinicamente relevantes em uma população miscigenada.¹⁵ Esses achados tornam inadequada a simples importação de painéis e algoritmos sem validação nacional. Prioridades incluem coortes multicêntricas, participação de regiões sub-representadas, estudos de efetividade e custo no Sistema Único de Saúde, formação de profissionais e infraestrutura interoperável com proteção de dados pessoais.

CONCLUSÃO

A literatura analisada demonstra que a farmacogenômica pode reduzir reações adversas, apoiar a escolha do medicamento e aperfeiçoar doses quando aplicada a pares gene-fármaco com evidência robusta. O benefício é mais consistente em modelos preventivos integrados ao prontuário, às diretrizes e ao suporte clínico. O resultado genético deve complementar, e não substituir, avaliação clínica, interações, função orgânica, adesão e monitorização terapêutica.

Para uma incorporação responsável no Brasil, são necessários painéis adequados à diversidade da população, avaliação econômica local, educação multiprofissional, padrões de interoperabilidade e governança compatível com a proteção de dados. Pesquisas futuras devem priorizar efetividade em condições reais e acesso equitativo. Com esses requisitos, a farmacogenômica deixa de ser promessa tecnológica isolada e torna-se instrumento prático de segurança do paciente e medicina de precisão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Relling MV, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature*. 2015;526(7573):343-350. doi:10.1038/nature15817.
2. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-532. doi:10.1016/S0140-6736(19)31276-0.
3. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 years later. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):171-175. doi:10.1002/cpt.1651.
4. Abul-Husn NS, Kenny EE. Personalized medicine and the power of electronic health records. *Cell*. 2019;177(1):58-69. doi:10.1016/j.cell.2019.02.039.
5. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-356. doi:10.1016/S0140-6736(22)01841-4.
6. Chenchula S, Atal S, Uppugunduri CRS. A review of real-world evidence on preemptive pharmacogenomic testing for preventing adverse drug reactions. *Pharmacogenomics J*. 2024;24:9. doi:10.1038/s41397-024-00326-1.
7. Mosch R, van der Lee M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Pharmacogenetic panel testing: a review of current practice and potential for clinical implementation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2025;65:91-109. doi:10.1146/annurev-pharmtox-061724-080935.
8. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic testing for drugs with CPIC guidelines: a systematic review. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(6):1318-1328. doi:10.1002/cpt.2754.
9. Dunnenberger HM, Crews KR, Hoffman JM, Caudle KE, Broeckel U, Howard SC, et al. Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:89-106. doi:10.1146/annurev-pharmtox-010814-124835.
10. Caraballo PJ, Hodge LS, Bielinski SJ, Stewart AK, Farrugia G, Schultz CG, et al. Multidisciplinary model to implement pharmacogenomics at the point of care. *Genet Med*. 2017;19(4):421-429. doi:10.1038/gim.2016.120.
11. Lauschke VM, Ingelman-Sundberg M. Emerging strategies to bridge the gap between pharmacogenomic research and clinical implementation. *NPJ Genom Med*. 2020;5:9. doi:10.1038/s41525-020-0119-2.
12. Auwerx C, Sadler MC, Reymond A, Kutalik Z. From pharmacogenetics to pharmaco-omics: milestones and future directions. *HGG Adv*. 2022;3(2):100100. doi:10.1016/j.xhgg.2022.100100.
13. Karamperis K, Katz S, Melograna F, et al. Genetic ancestry in population pharmacogenomics unravels distinct geographical patterns related to drug toxicity. *iScience*. 2024;27(10):110916. doi:10.1016/j.isci.2024.110916.
14. Torres-Loureiro S, Scudeler MM, Andrade PX, et al. Pharmacogenetics research in Brazil: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2022;23(4):263-275. doi:10.2217/pgs-2021-0128.
15. Bertholim-Nasciben L, Scliar MO, Debortoli G, et al. Characterization of pharmacogenomic variants in a Brazilian admixed cohort of elderly individuals based on whole-genome sequencing data. *Front Pharmacol*. 2023;14:1178715. doi:10.3389/fphar.2023.1178715.