

Teste farmacogenético para pacientes com transtorno do espectro autista: quais os benefícios?



Dr. Leandro Brust
Biotecnólogo
MD, PhD



Os transtornos do espectro autista (TEA) são extremamente comuns. Para se ter uma ideia de quão impactante o autismo tem sido para as sociedades, estima-se que uma em cada 68 crianças americanas apresente alguma desordem do espectro autista. Muito embora a fisiopatologia do autismo ainda não seja bem compreendida, há consenso quanto à sua origem poligênica. Um grande estudo multinacional avaliou

mais de 2 milhões de crianças e estimou uma taxa de hereditariedade da ordem de 81%.¹ Assim, nesse complexo cenário genético relativo à etiopatogenia do TEA, é importante lembrarmos que se estima que mais de 90% das pessoas acometidas possuem pelo menos uma variante genética que pode impactar na escolha de algum medicamento ou na dose a ser administrada.²



Considerações sobre o tratamento do paciente com transtorno do espectro autista

No tratamento do autismo, além das intervenções comportamentais e educacionais, frequentemente as crianças necessitam de tratamento com múltiplos fármacos, caracterizando o que chamamos de polimedicação. Cabe ressaltar que algumas evidências científicas apontam que as crianças acometidas por TEA tendem a ser mais sensíveis aos psicofármacos, ao mesmo tempo em que apresentam mais efeitos colaterais.^{1,3} Esta informação, somada às evidências de que mais de 90% das pessoas possuem algum polimorfismo genético que altera

o processamento dos medicamentos, evidencia a potencialidade de benefícios que uma análise farmacogenética pode trazer aos pacientes e médicos.

O espectro clínico do autismo varia muito, desde uma leve dificuldade de socialização até intensos padrões repetitivos de comportamento, impulsividade, ansiedade, insônia e raiva, entre outros. Quando os medicamentos são usados, os princípios que norteiam a sua escolha são os mesmos daqueles usados no manejo de outras condições psiquiátricas isoladas.



Como os testes de farmacogenômica podem auxiliar o tratamento dos pacientes com autismo?

É válido relembrar que algo em torno de 60 a 80% dos psicofármacos são processados por rotas metabólicas acionáveis; ou seja, que podem ser avaliadas pela farmacogenética de forma a melhorar os índices de sucesso terapêutico e diminuir a taxa de ocorrência de efeitos colaterais. Os genes acionáveis mais relevantes compreendem aqueles que codificam as enzimas do sistema do citocromo P450, logo, exames que contemplem análises sobre tais genes são úteis para justificar a sua realização.⁵

Desde 2010, a Associação Psiquiátrica Americana alerta em seu *guideline* para manejo da depressão maior que: **“a variabilidade farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos entre os indivíduos faz com que alguns pacientes precisem de doses maiores do que aquelas aprovadas pelo FDA, para que se atinjam adequados níveis terapêuticos e os pacientes de fato tenham um benefício terapêutico”**.⁴ Esta variabilidade, somada ao contexto

clínico da polimedicação, torna evidente a capacidade que a análise farmacogenética dos pacientes com TEA possui em trazer benefícios, tais como aumentar a eficácia dos medicamentos e melhorar a tolerabilidade. Outro potencial benefício dos testes farmacogenéticos é a diminuição dos custos com medicamentos. Olson *et al.* (2017) mostraram que quando o tratamento é guiado pelo teste, os custos com o manejo dos efeitos colaterais são 84% menores em comparação ao tratamento não guiado.⁵

A tabela 1, extraída do Consórcio para Implementação da Farmacogenética na Europa⁶ traz uma breve revisão sobre quais genes são acionáveis para vários medicamentos usados na psiquiatria, muitos deles também empregados no manejo do TEA. Também cabe destacar o fato de que, no caso destes medicamentos, as análises farmacogenéticas fundamentadas e canceladas cientificamente, recaem fundamentalmente sobre os genes **CYP2C9**, **CYP2D6** e **CYP2C19**.

Tabela 1 - Classe terapêutica, medicamento, gene relacionado e fenótipo/genótipo acionáveis.

Classe de Drogas	Droga	Interação genética clinicamente relevante	Fenótipos/genótipos acionáveis
Antidepressivos	Citalopram	CYP219	PM, IM
	Escitalopram	CYP219	PM, IM
	Paroxetina	CYP2D6	UM
	Sertralina	CYP219	PM, IM
	Venlafaxina	CYP2D6	PM, IM,UM
Antidepressivos (TCA)	Amitriptilina	CYP2D6	PM, IM,UM
	Clomipramina	CYP2D6	PM, IM,UM
	Doxepin	CYP2D6	PM, IM,UM
	Imipramina	CYP2D6 CYP219	PM, IM,UM,PM
	Nortriptilina	CYP2D6	PM, IM,UM
Anticonvulsivantes	Fenitoína	CYP2C9	IM, PM
Antipsicóticos	Aripiprazol	CYP2D6	PM
	Haloperidol	CYP2D6	PM,UM
	Pimozida	CYP2D6	PM,IM
	Zuclopentixol	CYP2D6	PM,IM,UM

Fonte: Van der Wouden *et al.*, 2017⁶

Legenda: PM: pobre metabolizador; IM: metabolizador intermediário; UM: ultra metabolizador



Mensagens finais

Em suma, os TEA possuem uma elevada prevalência e as suas origens ainda não são bem compreendidas. O que já podemos afirmar é que entre as muitas causas possíveis, o fator poligênico é indiscutível e há fortes indícios de que tais crianças também tenham mais eventos genéticos do que o esperado para uma população geral, impactando de forma importante o

metabolismo dos medicamentos e aumentando expressivamente a taxa de ocorrência de efeitos colaterais. Nesse contexto, associado ao grande desafio que é tratar tais pacientes, o teste farmacogenético pode ser um grande aliado do médico e das famílias na busca pela melhor qualidade de vida de pessoas com TEA.

Referências

- Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, Glasson E, Mahjani B, Suominen A, Leonard H, Gissler M, Buxbaum JD, Wong K, Schendel D, Kodesh A, Breshnahan M, Levine SZ, Parner ET, Hansen SN, Hultman C, Reichenberg A, Sandin S. JAMA Psychiatry. 2019;76(10):1035.
- MOC C. Pharmacogenomics: an evolving clinical tool for precision medicine. Cleveland Clinic journal of medicine. 2020 Feb;87(2):91.
- Strategies for pharmacologic treatment of high functioning autism and Asperger syndrome. Towbin KE. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am. 2003;12(1):23.
- PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition. PG_Depression3e.book(PG_Depression_3e00Pre.fm) (psychiatryonline.org)
- Olson MC, Maciel A, Garipey JF, Cullors A, Saldivar JS, Taylor D, Centeno J, Garces JA, Vaishnavi S. Clinical impact of pharmacogenetic-guided treatment for patients exhibiting neuropsychiatric disorders: a randomized controlled trial. The primary care companion for CNS disorders. 2017 Mar 16;19(2):22650.
- Van der Wouden CH, Cambon-Thomsen A, Cecchin E, Cheung KC, Dávila-Fajardo CL, Deneer VH, Dolžan V, Ingelman-Sundberg M, Jönsson S, Karlsson MO, Kriek M. Implementing pharmacogenomics in Europe: design and implementation strategy of the ubiquitous pharmacogenomics consortium. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017 Mar;101(3):341-58.

Dr. Leandro Brust

MD, PhD

Head da Vertical de Farmacologia

Formado pela Universidade de Caxias do Sul

Mestrado em Biotecnologia pela Universidade de Caxias do Sul

Doutorado em Biotecnologia



Publicado em 24/05/2022

Núcleo de Assessoria Médica (NAM) GeneOne
Horário de atendimento: segunda a sexta, das 9h às 18h

WhatsApp: 11 99561-8428
Telephone: 11 4003-5660

www.geneone.com.br
genomica@geneone.com.br

GeneOne
EXCELÊNCIA GENÔMICA

DDSD
educa