

Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão

Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a review

Diana Klanovicz Silva; Fabiana Michelsen de Andrade*

* Instituto de Ciências da Saúde, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS.

[Endereço para correspondência](#)

RESUMO

A variabilidade da resposta aos medicamentos se deve em grande parte a fatores genéticos, e essa variabilidade afeta os efeitos terapêuticos e as reações adversas, de forma que a mesma dose de um medicamento pode ser benéfica para um paciente mas ineficaz para outro. Os fármacos conhecidos como inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) pertencem a uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de uma série de patologias relacionadas com a serotonina, especialmente a depressão. O objetivo deste trabalho é reunir os dados presentes na literatura sobre a associação de genes candidatos com a resposta a ISRSs, fornecendo assim um panorama sobre o estado atual de conhecimento sobre o assunto. A resposta ao tratamento com ISRSs depende da variabilidade de genes codificantes de proteínas envolvidas com o papel da serotonina no cérebro. Com os avanços conquistados a partir do Projeto Genoma Humano, foi possível detectar essas variações, e várias delas mostraram ter importância farmacogenética. Portanto, alguns dos genes relacionados à farmacogenética dos ISRSs já são conhecidos, o que torna clara a necessidade de maiores investigações prospectivas para determinar a real utilidade desse conhecimento na prática clínica, com relação à possibilidade da determinação da dose adequada do fármaco correto para cada paciente, prática que vem sendo denominada de "medicina personalizada".

Descritores: Genes de suscetibilidade, variação na resposta a fármacos, estudos de associação.

ABSTRACT

A large proportion of the variability in drug response is due to genetic factors, and this variability affects therapeutic effects and adverse reactions, so that the same dosage of a drug can be beneficial to some patients, but ineffective to others. The drugs known as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) belong to a pharmacological class used in the management of a number of diseases related to serotonin, especially depression. The aim of this paper is to collect data from the literature about the association of candidate genes with response to SSRI, providing an overview on the current knowledge of this subject. The effect of SSRI treatment depends on the variability in genes coding proteins

involved with the role of serotonin in the brain. The new data from the Human Genome Project allowed detection of these variations, and several of them proved to have pharmacogenetic importance. Therefore, some of the genes related to SSRI pharmacogenetics are already known. This reinforces the need of larger prospective investigations to determine the real use of this knowledge in clinical practice as to the possibility of determining the right dosage, and the right drug to each patient, a practice that has been called "personalized medicine."

Keywords: Susceptibility genes, variability in drug response, association studies.

A FARMACOGENÉTICA

A resposta individual aos medicamentos ou fármacos é variável e boa parte dessa variabilidade se deve a fatores genéticos ou hereditários. A farmacogenética e a farmacogenômica tratam da influência dos fatores genéticos na resposta aos medicamentos. A farmacogenética moderna tem suas origens na década de 1950, com a demonstração de associações entre alterações genéticas e a metabolização de medicamentos pelo organismo. Por exemplo, quando foram observados efeitos adversos como relaxamento muscular prolongado por suxametônio (causado pela deficiência de colinesterase plasmática), neuropatologia periférica determinada por diferenças na acetilação da isoniazida e hemólise no tratamento com fármacos antimaláricos decorrentes da deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase¹.

A farmacogenética evoluiu muito nos últimos 50 anos e sua maior promessa é contribuir para a individualização da terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo, na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que modulam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos. As possibilidades de aplicação da farmacogenética/farmacogenômica são amplas e incluem ainda a identificação de novos alvos terapêuticos, a otimização dos protocolos de farmacologia clínica, o desenvolvimento de testes genéticos para a escolha de medicamentos e a revisão de esquemas posológicos².

No momento da administração de um medicamento, a abordagem ideal seria a realização de avaliações da absorção, distribuição, metabolismo e excreção, de acordo com os parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos da droga em questão. Mas esse tipo de procedimento é, obviamente, inviável de ser realizado a cada início de tratamento e para a população em geral. Então surge a necessidade de se determinar algum modo de avaliação prévia, relacionada à provável resposta ao tratamento. Uma vez que respostas a grande parte dos fármacos são características multifatoriais, uma ampla gama de variáveis poderiam ser investigadas, tanto ambientais quanto genéticas³.

O estudo da farmacogenética prevê que, no futuro, a variabilidade da resposta poderá ser atribuída a genes específicos, como uma consequência do conhecimento mais detalhado de todos os polimorfismos comuns em genes de interesse farmacológico e toxicológico⁴. A aplicação da farmacogenética tem como principal objetivo mudar alguns aspectos da prática terapêutica, uma vez que possibilitará a avaliação da base genética da resposta ao fármaco e à toxicidade em pacientes, possibilitando, portanto, a identificação da droga e da dose eficaz para cada paciente. Assim, essa aplicação clínica da farmacogenética vem sendo descrita como "medicina personalizada"^{5,6}.

Um dos principais benefícios da implementação da farmacogenética será a redução de efeitos adversos aos medicamentos. Reações adversas a medicamentos são responsáveis por aproximadamente 5% dos casos de internação, logo, são fatores importantes nas taxas de morbidade e mortalidade⁷.

Embora já tenham sido observados há mais de 50 anos dados empíricos de que existem variações na resposta a fármacos, descobertas na área da genética humana foram necessárias para que essa ciência pudesse se expandir. Uma iniciativa conjunta de vários grupos internacionais que trouxe grande avanço nessa área foi o Projeto Genoma Humano. Esse projeto teve como objetivo principal a construção de uma série de diagramas descritivos de cada cromossomo humano, com resoluções cada vez mais apuradas, detectando e localizando os genes relacionados a doenças hereditárias⁸.

Os dados provenientes do Projeto Genoma Humano forneceram uma estimativa de 2,1 milhões de SNP's (*single nucleotide polymorphisms*), espalhados pelo genoma⁹. Esses avanços mostraram que a diversidade genética é a regra, e não a exceção, para todos os genes, incluindo aqueles codificadores de enzimas que catalisam as reações metabólicas de fármacos¹⁰.

Dentre toda essa variabilidade encontrada no genoma humano, aquela que tem recebido maior atenção na farmacogenética é a relacionada a enzimas de biotransformação das drogas. A maioria dos fármacos se torna inativa ou menos ativa após ser metabolizada, e necessita de uma segunda rota do metabolismo para eliminação do organismo¹. A metabolização geralmente ocorre em duas etapas: a primeira envolve a introdução de pequenos grupos polares (metabolismo de fase I), o que aumenta a solubilidade em soluções aquosas. O segundo estágio (metabolismo de fase II) inclui a conjugação com grupos acetato, sulfatos inorgânicos, açúcares ou aminoácidos, e é responsável pela detoxificação de fármacos e outros xenobióticos^{1,10}.

A RELAÇÃO FARMACOGENÉTICA X FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

As reações de fase I introduzem ou expõem um grupo funcional no fármaco, geralmente levando à perda da atividade farmacológica, embora haja exemplos de manutenção ou aumento da atividade. Estes são os pró-fármacos, compostos farmacologicamente inativos, projetados para maximizar a quantidade da espécie ativa que alcança o local de ação. Os pró-fármacos inativos são rapidamente convertidos em metabólitos biologicamente ativos por enzimas desta rota metabólica, freqüentemente pela hidrólise de uma ligação éster ou amida¹¹.

As reações de conjugação de fase II levam à formação de uma ligação covalente entre o grupo funcional no fármaco ou metabólito de fase I com ácido glicurônico, sulfato, glutatona, aminoácidos ou acetatos endógenos. Tais conjugados, altamente polares, em geral são inativos e excretados rapidamente na urina ou nas fezes¹¹.

Os sistemas enzimáticos envolvidos na biotransformação dos fármacos estão localizados principalmente no fígado, embora qualquer tecido examinado tenha alguma atividade metabólica. Após a administração não-parenteral de um fármaco, uma parte significativa da dose pode ser metabolicamente inativada no epitélio intestinal ou no fígado, antes de alcançar a circulação sistêmica. Esse metabolismo de primeira passagem limita de modo importante a disponibilidade oral de fármacos altamente metabolizados¹¹.

As principais enzimas de fase I são as enzimas do citocromo P450 ou CYPs, que estão envolvidas no metabolismo de uma variedade de compostos quimicamente diferentes, endógenos ou exógenos, incluindo fármacos e outros xenobióticos¹¹.

Os fatores que alteram o metabolismo dos fármacos sofrem grande variabilidade inter-individual que com freqüência leva a acentuadas diferenças na extensão do metabolismo e, conseqüentemente, na taxa da eliminação do fármaco e outras características de seu perfil de tempo de concentração plasmática. Tal variabilidade é a principal razão pela qual os pacientes diferem em suas respostas a uma dose padronizada, e deveria ser considerada ao se estabelecer a posologia ideal para um determinado paciente. Uma associação de fatores genéticos, ambientais e de morbidade altera o metabolismo dos fármacos, com a contribuição relativa de cada um dependendo do fármaco em questão¹¹.

Vários polimorfismos genéticos estão presentes em muitas enzimas do sistema citocromo P450 (CYP), levando a uma capacidade de metabolização de fármacos diferenciada entre pacientes. O conjunto de polimorfismos mais bem caracterizado são os alelos do gene CYP2D6. Foram identificados cerca de 70 SNPs nesse loco, além de outras variações genéticas de importância funcional, muitas das quais resultando em uma enzima inativa, enquanto outras sendo responsáveis pela redução ou aumento da atividade catalítica. Como resultado, existe quatro subpopulações fenotípicas de indivíduos: metabolizadores lentos (*poor metabolizers* ou PM), metabolizadores intermediários (IM),

metabolizadores extensivos (EM), e metabolizadores ultra-rápidos (UM), com frequências populacionais variando segundo o grupo étnico. Mais de 65 % dos fármacos comumente utilizados são metabolizados pela CYP2D6, incluindo antidepressivos tricíclicos, neurolépticos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina. A importância clínica do polimorfismo da CYP2D6 está relacionada à maior probabilidade de reações adversas entre os indivíduos PM, pois uma metabolização deficiente acarreta um acúmulo do fármaco no organismo, com aumento de efeitos colaterais. Nos pacientes UM, as posologias habituais também são muitas vezes ineficazes, já que o fármaco é metabolizado tão rapidamente que não permanece tempo suficiente no organismo para fazer o efeito desejado^{11,12}.

Em uma investigação farmacogenética completa não devem ser analisados somente genes relacionados à farmacocinética, mas também elementos relacionados à variabilidade inter-individual da farmacodinâmica. A farmacodinâmica trata das interações do medicamento com suas proteínas-alvo, tendo como base o mecanismo de ação relacionado com cada fármaco dentro do organismo². No entanto, a principal limitação da correlação gene-resposta, que inclui a real compreensão da farmacodinâmica, provém de poucos estudos realizados na área, sendo um dos principais obstáculos a serem superados atualmente. Esse número menor de investigações se deve ao fato de haver uma dificuldade muito maior de avaliação *in vivo* de parâmetros farmacodinâmicos comparados com parâmetros farmacocinéticos^{12,13}.

Com base em tal conhecimento, este artigo pretende fazer uma ampla revisão de dados da literatura relacionada especificamente à farmacogenética da classe de medicamentos denominada Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina ou ISRSs. A necessidade de uma revisão como essa se torna clara em face da escassez de artigos que auxiliem profissionais e estudantes de nosso país a terem um panorama geral do nível de conhecimento atual na área. Na literatura nacional dispõe-se somente de um artigo de revisão até o momento. Nele, os autores enfocaram os fármacos antidepressivos como um todo, utilizados inclusive como tratamento para outras patologias¹⁴. Assim, no presente artigo, dados de trabalhos relacionados especificamente à variação do efeito dos ISRSs sobre a depressão serão avaliados, a partir de uma revisão da literatura entre janeiro de 1993 e julho de 2006, utilizando os sites PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e Scielo (<http://www.scielo.br>), com as seguintes palavras chave: serotonina (ou *serotonine*), ISRSs (ou *SSRIs*), farmacogenética (ou *pharmacogenetics*) e farmacogenômica (ou *pharmacogenomics*). Trabalhos relacionados à farmacogenética de qualquer agente de outra classe farmacológica foram excluídos. Todos os artigos encontrados sobre associação entre alguma variante genética e a resposta aos ISRSs foram incluídos, assim como alguns artigos sobre farmacogenética em geral.

O SISTEMA SEROTONINÉRGICO

A 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) é uma indolamina, produto da hidroxilação e carboxilação do aminoácido L-triptofano na seguinte seqüência bioquímica: L-Triptofano - L-5OH Triptofano - 5-OHTriptamina ou Serotonina⁷.

A 5-HT tem efeito inibidor da conduta juntamente com um efeito modulador geral da atividade psíquica. Assim sendo, a 5-HT influi sobre quase todas as funções cerebrais, inibindo ou estimulando o sistema GABA. É dessa forma que a serotonina regula o humor, o sono, a atividade sexual, o apetite, o ritmo circadiano, as funções neuroendócrinas, a temperatura corporal, a sensibilidade à dor, a atividade motora e as funções cognitivas¹¹.

O efeito da serotonina nos quadros depressivos tem sido avaliado pela observação de respostas neuroendócrinas diminuídas mediante a administração de agonistas da transmissão serotoninérgica, por estudos de depleção de triptofano na dieta, e por diminuição dos receptores imipramínicos nas plaquetas¹¹.

A 5-HT é um neurotransmissor responsável pelo humor e pela ansiedade, e, quando é liberada na fenda sináptica, se liga a seus receptores localizados tanto na fibra pré-sináptica quanto na fibra pós-sináptica. A 5-HT, ligada a seus receptores, promove efeito através da abertura dos canais de Ca⁺⁺

relacionados a essas proteínas. Estudos revelam que não existe um receptor específico para a 5-HT, mas uma superfamília de 14 receptores, denominados 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5A, 5-HT5B, 5-HT6, e 5-HT7, com funções e localizações específicas nas áreas pré e pós sinápticas¹⁵.

Já o transportador de serotonina (5-HT) está localizado tanto na porção terminal do axônio, quanto no corpo do neurônio. A atividade do neurônio serotoninérgico é regulada por alguns receptores e pelo transportador. Durante a estimulação do neurônio, a serotonina é liberada de seus terminais e ativa os receptores que podem estar disponíveis. Para regular a estimulação do neurônio e a liberação da serotonina, vários mecanismos de *feedback* agem, modulando a atividade do neurônio. Em um deles, o papel da 5-HT se torna claro: os transportadores nos terminais sinápticos, bem como nos corpos dos neurônios, trazem a serotonina de volta para dentro do neurônio, via um mecanismo de captação. Esse processo, denominado recaptação de serotonina, é um mecanismo muito importante que a célula utiliza para voltar à sua condição de descanso, se tornando capaz de ser estimulada de novo, e evitando a super-estimulação dos receptores¹⁵.

AÇÃO E APLICAÇÕES DOS ISRSS

Os fármacos conhecidos como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) pertencem a uma classe de medicamentos utilizados para o tratamento de uma série de patologias relacionadas à fisiologia do neurotransmissor serotonina. Esses fármacos possuem uma ampla aplicação em outros transtornos psiquiátricos, que podem não estar relacionados psicobiologicamente com transtornos de humor⁵. As principais indicações são: esquizofrenia, ansiedade, enxaqueca e transtornos de ansiedade¹¹. O estudo dos ISRSs tem melhorado de uma maneira significativa a farmacologia do tratamento de patologias consideradas psíquicas, e, durante o último século, os ISRSs têm revolucionado o tratamento da depressão. Essas drogas mostraram alta eficácia e, relativamente, poucos efeitos adversos quando comparados com os antidepressivos tricíclicos, embora seus mecanismos de ação não estejam ainda de todo esclarecidos¹⁶.

Os ISRSs são fármacos que não interferem nos neurotransmissores além da serotonina. Eles atuam no neurônio pré-sináptico inibindo especificamente a recaptação desse neurotransmissor, dando assim um efeito principal que é o antidepressivo¹⁷.

O aumento da disponibilidade sináptica de serotonina estimula a função de um grande número de tipos de receptores 5-HT pós-sinápticos, e suspeita-se que a estimulação desses receptores possa contribuir para os efeitos adversos comuns, característicos dessa classe de fármacos, incluindo efeitos gastro-intestinais (náuseas, vômitos) e sexuais (demora ou comprometimento do orgasmo)¹¹.

FARMACOGENÉTICA, DEPRESSÃO E ISRSS

A resposta ao tratamento com antidepressivos e ansiolíticos ligados à serotonina é influenciada por fatores genéticos, ou seja, depende da estrutura ou das variações genéticas envolvidas com a serotonina, além de sofrer influência de fatores ambientais¹⁸. Tem sido demonstrado que não são apenas os eventos estressantes que resultam em depressão, e, recentemente, percebeu-se que a sensibilidade a esses eventos tem relação com a genética individual. Baseado nestes estudos mais recentes é dito que os problemas como a depressão são basicamente o resultado de combinações de fatores exógenos e genes que modificam o risco individual de desenvolver a doença¹⁹, e que interações entre diferentes genes podem resultar em uma mudança dramática tanto no risco de desenvolver a patologia, quanto na resposta farmacológica¹⁸.

Vários grupos de investigadores trabalham no isolamento e clonagem dos genes responsáveis pelas distintas partes da neurotransmissão serotoninérgica. Assim, a variação de genes codificantes de proteínas dessa via tem sido investigada, em uma tentativa de entender a suscetibilidade individual à doença, e as diferentes respostas a antidepressivos⁸. Sabe-se que a resposta pode variar de indivíduo para indivíduo, e, além disso, uma mesma concentração do medicamento pode provocar efeitos de intensidade variável em receptores distintos. Idealmente, as concentrações que produzem efeitos benéficos não deveriam causar reações adversas, mas na prática isso nem sempre ocorre¹³.

Todos os antidepressivos são altamente lipofílicos e estão sujeitos a ações de muitas enzimas, incluindo aquelas da família do citocromo P-450 (CYP). Mais de 50 genes CYP têm sido descritos em humanos, mas somente alguns têm importância na psiquiatria. Dentre esses, o gene CYP3A4, que produz uma enzima que metaboliza aproximadamente 50% de todos os psicotrópicos, além dos genes CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 e CYP2C9²⁰. Entre eles, o gene CYP2D6 é o mais investigado na área. Mais de 70 variações neste gene já foram identificadas, embora apenas algumas possuam relevância clínica. Exemplos são os alelos CYP2D6*3A, CYP2D6*4B, CYP2D6*5, os quais estão relacionados com o fenótipo de metabolizadores lentos, e o alelo CYP2D6*2, relacionado com o fenótipo de metabolizadores rápidos^{21,22}. A frequência com que esses fenótipos ocorrem é bastante variável dentre diferentes etnias, podendo variar de 1% da população em asiáticos, até 8% em africanos, para metabolizadores lentos, e de 1% em Suecos a 29% em Africanos, para metabolizadores rápidos (Tabela 1). A importância clínica do polimorfismo CYP2D6 está relacionada à maior probabilidade de reações adversas entre os indivíduos PM (metabolizadores lentos), enquanto que nos UM (metabolizadores ultra-rápidos) as posologias habituais são ineficazes.

Tabela 1 - Variantes genéticas associadas a modificações de repostas a tratamento com ISRSs

Gene	Polimorfismo	Alelo x efeito	Referências
CYP2D6	mais de 70 alelos descritos	Metabolizadores lentos = efeitos adversos Metabolizadores ultra rápidos = tratamento ineficaz	Evans et al. ²³ Bertilsson et al. ²⁴ Johansson et al. ²⁵ Llerena et al. ²⁶
5-HTT* (transportador de 5-HT)	inserção/deleção de 44pb na região promotora (S = alelo curto, ou deleção; L= alelo longo, ou inserção)	S= diminui a resposta a ISRSs† L= aumenta a resposta a ISRSs LL = aumento da atividade basal do transportador S = aumento da resposta a ISRSs‡ L = diminui a resposta a ISRSs	Heis et al. ²⁷ Serretti et al. ²⁸ Lesch et al. ²⁹ Rousseva et al. ³⁰ Smeraldi et al. ³¹ , Zanardi et al. ³² , Zanardi et al. ³³ Pollock et al. ³⁴ Kim et al. ³⁵ , Yoshida et al. ³⁶
TPH (triptofano hidroxilase)	A218C do intron 7	A = diminui resposta a ISRSs C = aumenta resposta a ISRSs	Nielsen et al. ³⁷ , Jonsson et al. ³⁸ , Serretti et al. ³⁹
GNB3 (subunidade β3 da Proteína G)	C825 T	T = aumento da resposta a ISRSs C = diminui resposta a ISRSs	Zill et al. ⁴⁰
5-HT1A (receptor de serotonina 1A)	C1019G	C = aumento da resposta a ISRSs G = diminui resposta a ISRSs	Yu et al. ⁴¹
5-HT2A (receptor de serotonina 2A)	T102C	C = diminui a resposta a ISRSs T = aumenta resposta a ISRSs C = mais propensos a descontinuação do tratamento	Murphy et al. ⁴²

* O gene 5-HTT também recebe as siglas 5HTTLPR e SERTPR, de acordo com o autor.

† Populações de origem européia.

‡ Populações de origem asiática.

Com relação à farmacodinâmica dos ISRSs, os principais marcadores biológicos estudados até o presente são genes responsáveis pela síntese de componentes do sistema de transmissão serotoninérgica, incluindo-se enzimas de síntese, transportadores, receptores e metabolizadores desse neurotransmissor.

Uma vez admitido que os ISRSs interferem na atividade da proteína que transporta a serotonina, removendo-a da fenda sináptica, variantes no gene do transportador de serotonina 5HT têm sido investigadas. A Tabela 1 descreve dados de estudos de associação para um polimorfismo na região promotora desse gene, que consiste na inserção ou deleção de 44 pares de bases, produzindo um alelo

longo (L) e um curto (S). O alelo L tem sido associado a um aumento da resposta ao tratamento com ISRSs duas vezes maior que o alelo S, e com aumento da atividade basal em relação ao alelo S.

Apenas duas investigações demonstraram resultados na direção oposta, ou seja, uma melhor resposta ao tratamento relacionada à presença do alelo S em pacientes asiáticos (Tabela 1). Tal discrepância pode ser atribuída à diferença significativa na frequência do polimorfismo nessas populações, comparadas às populações ocidentais, e ao fato de o número de pacientes LL na amostra ser muito baixo (n = 5). Além disso, nesse estudo houve uma taxa muito baixa de resposta dos pacientes que, indiretamente, confirma o papel positivo da variante L com a resposta. Outra explicação provável para as diferenças de associações encontradas em investigações diversas é a diferente composição genética de etnias distintas. As frequências de alelos em genes importantes na resposta ao tratamento podem ser bastante diferentes entre grupos étnicos, e quando esses outros genes não são levados em consideração em uma investigação, enfocando somente um gene, pode haver uma grande dificuldade na interpretação de um resultado como esse. Uma vez que a grande maioria dos estudos é realizada em populações européias ou eurodescententes, é necessária uma grande cautela na utilização de dados originários desses, caso a população de interesse não possua o mesmo perfil genético.

Outro candidato relacionado com resposta aos ISRSs é o gene que codifica a enzima triptofano hidroxilase que é uma enzima que limita a biossíntese da serotonina. Foi constatado que o alelo A do SNP A218C está associado com baixas respostas ao tratamento (Tabela 1).

Muitos receptores aminérgicos passam seus sinais através da proteína G, e, portanto, alterações funcionais nessa proteína podem alterar a ação do fármaco. A Tabela 1 descreve o polimorfismo C825T na subunidade 3 da proteína G, para o qual o homocigoto para o alelo T mostrou uma resposta aumentada ao tratamento.

No gene para o receptor de serotonina 1A, o polimorfismo C-1019G foi associado com a resposta aos ISRSs, com portadores do alelo C tendo melhores efeitos com o tratamento (Tabela 1).

O SNP T102C no gene do receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}) parece ter uma influência muito importante nos efeitos adversos e na descontinuação do tratamento com ISRS. Existem mais descrições de efeitos adversos para os pacientes CC do que para portadores do alelo T, e algumas análises mostraram que portadores do genótipo CC são significativamente mais propensos a não continuação do tratamento devido aos efeitos adversos serem mais frequentes (Tabela 1).

É importante destacar que todas as variantes genéticas estudadas e listadas na Tabela 1 são definidas como polimorfismos, o que significa que uma grande parcela da população é portadora dos alelos identificados como associados a algum efeito fenotípico, como a diminuição de resposta ao fármaco. Um bom exemplo é a frequência de portadores do alelo S do gene 5-HTT, que ocorre em aproximadamente metade da população²⁷⁻³².

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

O conhecimento da variabilidade em genes envolvidos no metabolismo dos antidepressivos ou nos genes codificadores de proteínas relacionadas com seus sítios de ação pode fornecer subsídios importantes para ajudar no manejo de dosagens e personalização da escolha das medicações utilizadas para o tratamento da depressão. Com relação à variabilidade existente em CYP2D6, alguns artigos realizam uma interessante discussão sobre qual das técnicas poderia fornecer uma melhor predição do resultado do tratamento: fenotipagem ou genotipagem^{12,43}. Na primeira metodologia, uma droga conhecida como um substrato para CYP2D6 é administrada, amostras de urina são coletadas, a quantidade não modificada desse fármaco é determinada em certo intervalo de tempo, e assim os indivíduos são classificados de acordo com a rapidez de metabolização da droga. Um dos problemas subjacentes a essa metodologia é a variabilidade intra-individual, pois a metabolização do fármaco pode ser alterada por outros fatores, como dieta, tabagismo e interações medicamentosas. Já a genotipagem é feita a partir de uma única coleta de sangue, independentemente de o paciente estar ou não utilizando algum medicamento. Assim, a possibilidade de interações medicamentosas sobre o

dado final é excluída. Além disto, o genótipo é um dado imutável, por isso necessita ser determinado somente uma vez para cada indivíduo, e não sofre qualquer interferência de fatores externos como dieta e tabagismo. Através da genotipagem é possível prever o status metabólico do paciente a partir do genótipo, na grande maioria dos casos. A genotipagem é especialmente eficiente para a detecção de metabolizadores lentos, embora exista um problema metodológico: as técnicas de genotipagem atuais detectam variações de DNA já descritas. Assim, mutações novas e raras não são detectadas, o que pode levar a uma correspondência errada para o fenótipo, um problema que pode ser solucionado somente com o seqüenciamento do gene inteiro. Além disto, embora o genótipo não seja modificado por fatores exógenos, fatores como hábitos de vida e de alimentação do paciente, e utilização de outros medicamentos, devem ser levados em conta na predição do status metabólico para o fármaco em questão, uma vez que esse não é exclusivamente dependente do genótipo.

Embora a abordagem de prever a resposta ao tratamento a partir de variações farmacocinéticas seja a que mais recebe atenção até o momento, a importância das variações na farmacodinâmica não devem ser negligenciadas. Esse artigo demonstrou que existe na literatura um grande número de investigações detectando diferenças de respostas ao tratamento de acordo com o perfil genético individual (Tabela 1). Ainda assim, a grande maioria dos dados provém de populações formadas de Europeus ou eurodescendentes. Como já discutido anteriormente, uma vez que a resposta a qualquer fármaco possui etiologia multifatorial, as influências genéticas detectadas em outras populações devem obrigatoriamente ser investigadas em populações brasileiras, que possuem um perfil genético tão peculiar devido à grande miscigenação. Sendo assim, há uma carência considerável de investimentos em estudos de farmacogenética em diferentes grupos populacionais, como o brasileiro. Somente no momento em que os dados revisados por este artigo forem também investigados em nossas populações, será possível cogitar alguma aplicação desse conhecimento em nível de prática clínica.

Outro ponto indicado na literatura como um dos motivos para dados farmacogenéticos ainda não poderem ser aplicados na prática clínica, é a carência de estudos prospectivos que confirmem a influência de genes já relacionados à resposta terapêutica por estudos de associação retrospectivos, como os revisados no presente trabalho^{12,44}. A necessidade desse tipo de investigação vem sendo levantada por esses autores, embora haja opiniões de que as inferências, que são evidentes a partir de pesquisas clínicas, não deveriam requerer uma "confirmação burocrática" adicional, fornecida, no caso, pelo estudo prospectivo⁴⁴.

Além dos fatores já citados, um último, mas não menos importante motivo para que esse conjunto de dados pareça tão distante de ser aplicado na prática clínica, está relacionado com a educação em farmacogenética⁴⁵. Roots et al.⁴⁴ e Gurwitz et al.⁴⁵ apontam a necessidade de uma maior atenção na formulação de currículos acadêmicos que englobem o conhecimento farmacogenético de profissionais da área da saúde. No futuro, por mais adiantada que se encontre a pesquisa nessa área, os novos conceitos somente irão beneficiar o paciente se ele atingir primeiramente o médico, que deve ser capaz de saber quando um teste genético é útil ou necessário, e como interpretar os resultados.

Somente depois que todos esses obstáculos forem transpostos, o conhecimento da diversidade genética poderá ser traduzido em otimização no tratamento. Assim, apesar de um longo caminho ainda precisar ser trilhado, a melhoria na saúde pública através da terapia personalizada é um cenário real para a medicina do futuro.

REFERÊNCIAS

1. Mancinelli L, Cronin M, Sadée W. Pharmacogenomics: The promise of personalized medicine. AAPS Pharsci. 2000;2:E4 Disponível em: <http://www.aapspharmsci.org>. Acessado ago 08.
2. Rede Nacional de Farmacogenética/Farmacogenômica. Missão e história. Disponível em: http://www.refargen.org.br/missao_hist.asp. Acessado out 05.
3. Meyer UA. Pharmacogenetics - five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. Nat Rev Genet. 2004;5(9):669-76.
4. Chamberlain JC, Joubert PH. Opportunities and strategies for introducing pharmacogenetics into

- early drug development. *Drug Discov Today*. 2001;6(11):569-74.
5. Ring HZ, Kroetz DL. Candidate gene approach for pharmacogenetic studies. *Pharmacogenomics*. 2002;3(1):47-56.
6. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice: conceptual considerations. *Pharmacogenetics J*. 2001;1(1):23-6.
7. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-05.
8. O Projeto Genoma Humano: um breve histórico. Disponível em: http://www.verinha.de/projeto_genoma_humano.htm. Acessado nov 05.
9. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
10. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):890-921.
11. Gilman AG, Goodman LS. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1987.
12. Dahl ML. Cytochrome P 450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing?. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(7):453-70.
13. Suarez-Kurtz G. Farmacogenômica: a genética dos medicamentos. *Ciência Hoje*. 2004;35:208-27.
14. Lima IVM, Sougey EB, Vallada Filho HP. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. *Rev Psiq Clin*. 2004;31(1):40-3.
15. Olivier B, van Oorschot R. 5-HT_{1B} receptors and aggression: a review. *Eur J Pharmacol*. 2005;526(1-3):207-17.
16. Serretti A, Artioli P. The pharmacogenomics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics J*. 2004;4(4):233-44.
17. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. *Farmacologia ilustrada*. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1998.
18. Lesch KP, Gutknecht L. Focus on the 5-HT_{1A} receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(4):381-5.
19. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.
20. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics in drug discovery and development and overview. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):398-410.
21. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes: importance for personalized medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2003;41(4):573-80.
22. Cichon S, Nothen MM, Riestchel M, Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am J Med Genet*. 2000;97(1):98-106.
23. Evans DA, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetics polymorphism of debrisoquine oxidations in a white British population. *J Med Genet*. 1980;17(2):102-5.
24. Bertilsson I, Dahl ML. Polymorphism drug oxidation: relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*. 1996;5:200-23.

25. Johansson I, Lundquist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(24):11825-9.
26. Llerena A, Herraiz AG, Cobaleda J, Johansson I, Dahl ML. Debrisoquine and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and antidepressant agents. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(6):606-11.
27. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem*. 1996;66(6):2621-4.
28. Serretti A, Lilli R, Smeraldi E. Pharmacogenetics ineffective disorders. *Eur J Pharmacol*. 2002;438(3):117-28.
29. Lesch KP, Gutknecht L. Focus on the 5-HT1a receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2004;7(4):381-5.
30. Rousseva A, Henry C, van den Bulke D, Fourmier G, Laplanche JL, Leboyer M, et al. Antidepressant-induced mania rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics J*. 2003;3(2):101-4.
31. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Perez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*. 1998;3(6):508-11.
32. Zanardi R, Serretti A, Rossini D, Franchini L, Cusin C, Lattuada E, et al. Factors affecting fluvoxamine antidepressant activity: influence of pindolol and 5-HTTLPR in delusional and nondelusional depression. *Biol Psychiatry*. 2001;50(5):323-30.
33. Zanardi R, Benedetti F, Di Bella D, Catalano M, Smeraldi E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(1):105-7.
34. Pollock BG, Ferrel RE, Mulsant BH, Mazumdar S, Miller M, Sweet RA, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*. 2000;23(5):587-90.
35. Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport*. 2000;11(1):215-9.
36. Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, et al. Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2002;26(2):383-6.
37. Nielsen DA, Jenkins GL, Stefanisko KM, Jefferson KK, Goldman D. Sequence splice site and population frequency distribution analyses of the polymorphic human tryptophan hydroxylase intron 7. *Brain Res Mol Brain Res*. 1997;45(1):145-8.
38. Jonsson EG, Goldman D, Spurlock G, Gustavsson JP, Nielsen DA, Linnoila M, et al. Tryptophan hydroxylase and catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms: relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1997;247(6):297-302.
39. Serretti A, Zanardi R, Cusin C, Rossini D, Lorenzi C, Smeraldi E. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(5):375-80.
40. Zill P, Baghai TC, Zwanger P, Schüle C, Minov C, Riedel M, et al. Evidence for an association between a G- protein beta 3 -gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport*. 2000;11(9):1893-7.
41. Yu YW, Tsai SJ, Liou YJ, Hong CJ, Chen TJ. Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *Eur*

Neuropsychopharmacol. 2006;16(7):498-503.

42. Murphy GM Jr., Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. Am J Psychiatry. 2003;160(10):1830-5.

43. McElroy S, Sachse C, Brockmoller J, Richmond J, Lira M, Friedman D, et al. CYP2D6 genotyping as an alternative to phenotyping for determination of metabolic status in a clinical trial setting. AAPS PharmSci. 2000;2(4):E33.

44. Roots I, Gerloff T, Meisel C, Kirchheiner J, Goldammer M, Kaiser R, et al. Pharmacogenetic-based new therapeutic concepts. Drug Metab Rev. 2004;36(3-4):617-38.

45. Gurwitz D, Lunshof JE, Dedoussis G, Flordellis CS, Fuhr U, Kirchheiner J, et al. Pharmacogenomics education: International Society of Pharmacogenomics recommendations for medical, pharmaceutical, and health schools deans of education. Pharmacogenomics J. 2005;5(4):221-5.

Correspondência

Fabiana Michelsen de Andrade
Centro Universitário Feevale
RS 239, 2755, PROPTEC, Prédio Lilás, sala 201 E
CEP 93352-000, Novo Hamburgo, RS
E-mail: fabiana.andrade@feevale.br

Recebido em 13/06/2006.

Aceito em 12/01/2007.