



FARMACOGENÉTICA E FARMACOGÊNOMICA DA BIOTRANSFORMAÇÃO DE DROGAS

Pharmacogenetics and pharmacogenomic of biotransformation of drugs

Alisson Martins de Oliveira^{1*}, Lorena Faria Costa¹, Cristiane Alves da Fonseca^{1,2}

¹ Universidade Estadual de Goiás – UEG, Curso de Farmácia e Bioquímica

² Faculdade Padrão – Goiânia – GO

*Autor para correspondência: alissonmartini@yahoo.com.br

PALAVRAS-CHAVE: *Citocromo P450, farmacogenética.*

1. INTRODUÇÃO

Os processos metabólicos, visam transformar um fármaco em um intermediário com menor atividade biológica. Dentre os diversos sistemas enzimáticos responsáveis pelo processo de metabolismo, destaca-se o citocromo P450 (BARREIRO; FRAGA, 2001). As enzimas do citocromo P450 são pertencentes a uma superfamília de heme-proteínas amplamente distribuídas em todos os seres vivos e estão envolvidas no metabolismo de uma variedade de compostos quimicamente diferentes (GOODMAN; GILMAN, 2003).

É comprovada a existência de variações na resposta às drogas, condição recorrente da presença de polimorfismos de um simples nucleotídeo (do inglês *single nucleotide polymorphisms*) SNP's nos genes, implicando em modificações nos produtos gênicos, ou seja, nas enzimas metabolizadoras de drogas (STRECK; COSTA, 1999). A alteração das respostas farmacológicas, condicionadas por formas enzimáticas polimórficas, produzirá fenótipos farmacogenéticos variantes, relativos aos efeitos de sub-dose ou toxicidade ao uso de fármacos. Assim a farmacogenética, juntamente com a genômica promete uma farmacoterapia individualizada, pelo estudo genotípico de cada indivíduo, adaptando o fenótipo a resposta segura ao medicamento diminuindo a probabilidade de eventos adversos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados artigos científicos extraídos de revistas e livros da área médica direcionadas ao assunto do levantamento bibliográfico. A pesquisa constitui-se de entrevista com 10 médicos, da Unidade de Saúde Jundiá, na cidade de Anápolis. A estrutura desta pesquisa teve como epicentro a confecção de um questionário, com cinco perguntas voltadas para a farmacogenética, sua utilização e interação na resposta às drogas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relata-se há várias décadas, que existem variantes na taxa de metabolismo de drogas entre pessoas, associadas principalmente, com formas polimórficas particulares de enzimas envolvidas no catabolismo de fármacos. Diferenças bioquímicas e posteriormente genéticas nas isoenzimas específicas como os polimorfismos do citocromo P450, são estudadas com a intenção de elucidar as diferenças nas taxas do metabolismo das drogas (POOLSUP et al., 2000).

Farmacogenética é definida como a variabilidade de resposta às drogas devido a características individuais herdadas, ou seja, estuda as variabilidades nas respostas das drogas, atribuídas a fatores hereditários nas diferentes populações. Assim, o objetivo da farmacogenética é identificar um perfil genético que caracteriza pacientes que são mais prováveis a sofrer efeitos adversos, comparado com outros pacientes que são prováveis de responder seguramente à droga. Já a farmacogenômica é definida, através da análise do genoma (DNA) e seus produtos (RNA e proteínas) a possível relação com a resposta aos medicamentos (ROSES, 2001). A farmacogenética é um campo que cultiva interesse na medicina e dentro da indústria farmacêutica. Para os médicos cujos pacientes não respondem a terapia medicamentosa como esperado, propiciou uma crescente preocupação com o aspecto da farmacogenética individual no tratamento farmacológico. Numerosas drogas que

tenderam a produzir variável na ação farmacológica tiveram que ser retiradas do mercado e assim se tornaram um prejuízo à indústria farmacêutica (KALOW, 1997).

Foram identificados mais de 20 SNPs no citocromo (CYP450), uma superfamília de isoenzimas que inclui mais de 50 heme-proteínas, que catalizam o metabolismo de muitas drogas, por processos oxidativos. O sistema CYP 450 é composto por diversas isoenzimas, codificadas pela superfamília de genes CYP. Essa superfamília é dividida em famílias e subfamílias, sendo que as principais subfamílias envolvidas com o metabolismo de fármacos são as CYP 1 A, 2 A-F e 3 A. Vários polimorfismos genéticos estão presentes em muitas enzimas do sistema do citocromo P-450, levando a uma capacidade de metabolização de fármacos alterados. As conseqüências da variação farmacogenética nas enzimas são representados pelos seguintes aspectos: (1) alteração na cinética e na ação de determinadas drogas; (2) interações medicamentosas como resultado de cinética alterada; (3) reações adversas idiossincráticas às drogas (BARREIRO; FRAGA, 2001).

A pesquisa procurou demonstrar o conhecimento do corpo médico da unidade sobre o papel e o uso da farmacogenética no tratamento terapêutico. As informações obtidas foram avaliadas na forma de gráficos, onde pode-se perceber que a farmacogenética ainda está longe da prática clínica (gráfico 1). No gráfico 2 encontram-se alguns medicamentos citados pelos profissionais, que em seu cotidiano, observam-se diferenciações na resposta terapêutica, descritas pelos pacientes. É importante ressaltar que dentre os medicamentos citados os que sofrem influência da farmacogenética são: ansiolíticos, antidepressivos, antineoplásicos, anti-histamínicos, antifúngicos, AINES e hipotensores.

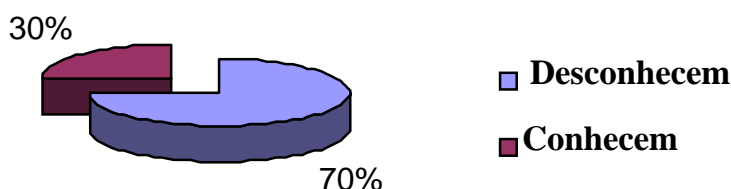


Figura 1: Dados relativos ao conhecimento pelo profissional médico da farmacogenética como agente influenciador da resposta às drogas. Fonte: Unidade de Saúde Jundiáí, 2005.

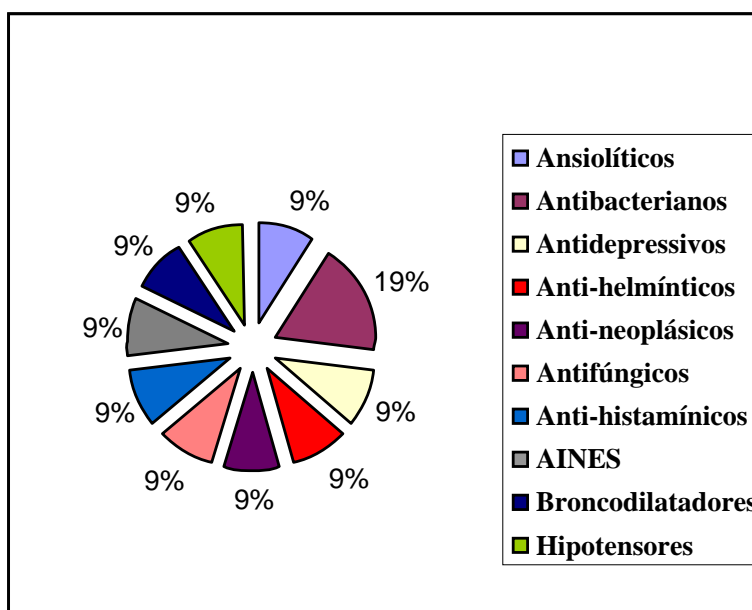


Figura 2: Possíveis classes terapêuticas que apresentam variação farmacogenética, citadas pelos médicos em estudo.

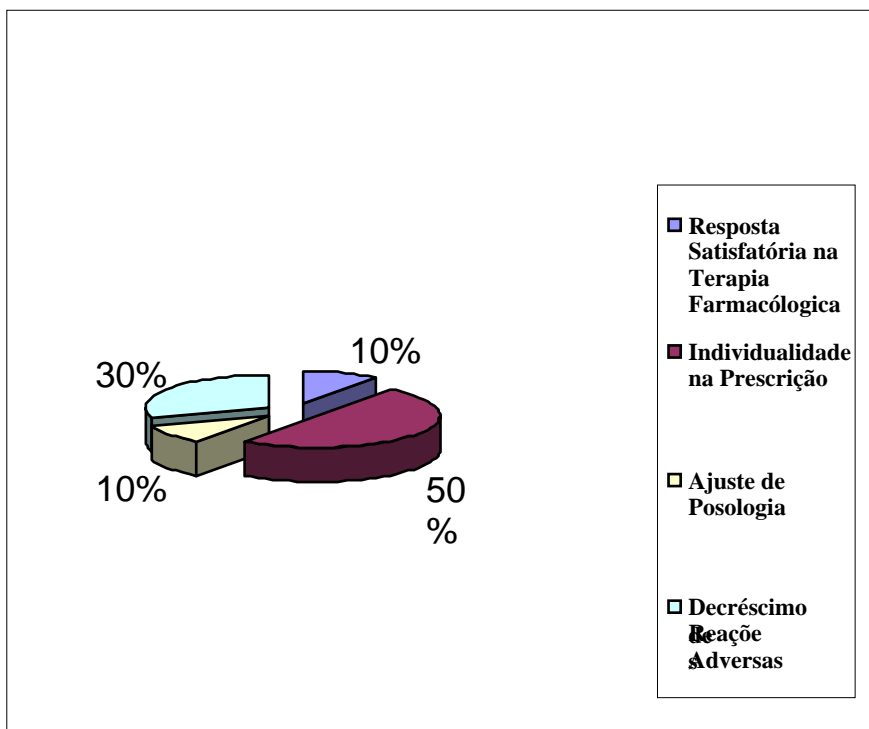


Figura 3: A contribuição da farmacogenética na clínica, segundo os médicos entrevistados.

4- CONCLUSÃO

A heterogenicidade genética parece ser uma fonte significativa de variabilidade observada na resposta às drogas. Portanto o estudo de determinantes genéticos permitirá a identificação de novos alvos terapêuticos, a revisão de protocolos de estudo para aprovação de novos fármacos, o desenvolvimento de testes genéticos para escolha de medicamentos, a revisão das doses preestabelecidas e outras realizações (MANCINELLI et al., 2000). Os profissionais médicos entrevistados demonstraram que as promessas da farmacogenética são revolucionárias no âmbito do tratamento farmacológico mas que, no Brasil, sua utilização será difícil devido à população miscigenada (não há genótipo conservado) e à viabilidade econômica (testes de genotipagem são onerosos).

5- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E. J.;FRAGA, C. A. M. As bases moleculares da ação dos fármacos. Porto Alegre: Artmed, 2001.

GILMAN, A. & GOODMAN, L. S. As bases farmacológicas da terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc. Graw Hill, 2003.

KALOW, W. Pharmacogenetics in biological perspective. United States: The American Society for pharmacology and experimental therapeutics, v. 49, p. 369-379, 1997.

MANCINELLI, L.; CRONIN, M.; SADEE, W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. AAPS PharmSci. San Francisco: University of California. Department of Biopharmaceutical Sciences and Pharmaceutical Chemistry, v. 2, 2000.

POOLSUP, N.; LI WAN PO, A.; KNIGHT, T. L. Pharmacogenetics and psychopharmacoterapy. J. Clni. Pharm. Ther, v. 25, p. 197-220, 2000.

ROSES, A. D. Pharmacogenetics. Human Molecular Genetics, v. 10, n. 20, 2001.

STRECK, E. L.; COSTA, T. D. Isoformas do citocromo P450 e outros fatores que alteram a biotransformação de fármacos. Pharmacia Brasileira, v. 11, p. 36-40, 1999.