

FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÔMICA. EVIDÊNCIAS DE COMO A GENÉTICA PODE INFLUENCIAR A EFICÁCIA DE FÁRMACOS E A BUSCA POR NOVOS ALVOS FARMACOLÓGICOS

RENATA F. PESSÔA ^{1,2}

FLÁVIO E. NÁCUL¹

FRANÇOIS NOËL ²

1. CEGEL - Clínica São Vicente, Rua João Borges, 204, Gávea, Rio de Janeiro. CEP: 22451-100

2. Departamento de Farmacologia Básica e Clínica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências da Saúde, Ilha do Fundão, 21.941-590, Rio de Janeiro, RJ.

Autor responsável F. Noel. E-mail: fnoel@pharma.ufrj.br

INTRODUÇÃO

As reações adversas a medicamentos (RAMs) constituem um problema importante na prática do profissional da área da saúde. Sabe-se que essas reações são causas significativas de hospitalização, aumento do tempo de permanência hospitalar e até mesmo de óbito (Einarson, 1993). Estima-se que a prevalência das RAMs seja na ordem de 1,5 a 15% e que as reações adversas graves ou fatais variem de 0,4 a 2% (Salvia et al., 1999; VENULET & HAM, 1996). Nos Estados Unidos, por exemplo, as RAMs foram responsáveis por mais de 100.000 óbitos, em 1994, e, atualmente, são responsáveis por 5% de todas as admissões hospitalares (PIRMOHAMED & PARK, 2001).

As RAMs e a possibilidade de ocorrer interações medicamentosas são respostas que, muitas vezes, estão relacionadas à variabilidade genética individual. Esta variabilidade passou a ser estudada, mesmo antes que as técnicas modernas de biologia molecular permitissem determinar a carga genética individual de receptores e enzimas metabolizadoras, pois já se observava diferenças nas respostas a fármacos, as quais estavam relacionadas a diferenças étnicas.

A susceptibilidade ao álcool por determinados grupos étnicos, por exemplo, foi observada, há mais de cem anos. Hoje em dia, já é sabido que a baixa incidência de alcoolismo entre japoneses, chineses e coreanos está relacionada a um polimorfismo da enzima aldeído desidrogenase (ALDH). Esta enzima catalisa a oxidação do acetaldeído no fígado e em outros órgãos e é responsável por produzir sintomas agudos da sensibilidade ao álcool, mesmo após doses reduzidas deste. Dados bioquímicos, imunoquímicos e moleculares dos genes indicam uma mutação estrutural no gene da enzima de ALDH I responsável pela perda da sua atividade catalítica (GOEDDE & AGARWAK, 1987).

Os primeiros relatos farmacogenéticos documentados, portanto, associavam uma reposta humana a fármacos a uma determinada raça ou etnia. Alf Alvind e colaboradores observaram, durante a Segunda Guerra Mundial, que aproximadamente 10% dos soldados afro-americanos e apenas um pequeno número de soldados caucasianos desenvolviam uma crise hemolítica aguda, ao receber uma dose média de primaquina ou de outros fármacos antimaláricos quimicamente relacionados. Mais tarde foi mostrado que esta sensibilidade era causada por uma deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), a qual alterava o metabolismo do eritrócito (MEYER, 2004).

A variação genética entre populações foi observada também através da toxicidade de alguns fármacos, como por exemplo, do tuberculostático isoniazida. A eliminação deste fármaco depende principalmente de acetilação, envolvendo acetil CoA e a enzima *N*-acetiltransferase. O polimorfismo do gene *NAT2* está relacionado à presença de capacidades acetiladoras distintas entre diferentes grupos étnicos, com uma prevalência de acetiladores lentos variando de 10-20% entre japoneses, 50-60% entre caucasianos e 90% entre a população do norte da África (STRAKA & BENSON, 2004). Assim, o risco de toxicidade causada pela deficiência de metabolização da isoniazida varia em diferentes populações.

Outra alteração importante de metabolismo é observada em populações européias, onde cerca de 1 em 3.000 indivíduos falha em inativar o suxametônio, um bloqueador neuromuscular, que é rapidamente hidrolisado pela colinesterase plasmática, com conseqüente redução da meia-vida. Nestes indivíduos se observa um prolongamento da paralisia muscular induzida pelo fármaco e conseqüente aumento do risco de apnéia (KALOW & GUNN, 1957). Nos judeus ocidentais, a incidência desta resposta é bem maior (9-11%)

sendo esta falha de metabolização devido à presença de um gene recessivo, o qual origina um tipo anormal da enzima butirilcolinesterase.

Por outro lado, anomalias genéticas podem estar na origem de síndromes como a hipertermia maligna que acomete cerca de 1:14.000 a 1:200.000 pacientes submetidos a anestesia geral. Classicamente, ela ocorre por uma excessiva liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático nos portadores de uma mutação no gene que codifica o receptor da rianodina (gene RYR1 do cromossomo 19), após a exposição a anestésicos gerais halogenados (como, por exemplo, o halotano), bem como por relaxantes musculares despolarizantes, tal qual a succinilcolina (MCCARTHY, 2004).

Terminologias

Antes de abordar o tema propriamente dito deste artigo, nós pareceu útil abordar a espinosa questão da terminologia, sem ter a pretensão de propôr aqui definições.

1. FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÔMICA

A Farmacogenética pode ser considerada como a *ciência que examina as bases genéticas das variabilidades individuais, observadas nas respostas terapêuticas a tratamentos farmacológicos* (SHI et al, 2001)). Em uma recente revisão sobre o tema (WEINSHILBOUM & WANG, 2004), a farmacogenética foi definida como o estudo do papel da hereditariedade na variação individual ao efeito de um fármaco (definição *stricto sensu*, baseada nas origens da disciplina). Para esses autores, a convergência atual dos avanços em farmacogenética e do desenvolvimento rápido do genoma humano resultou na evolução da farmacogenética e sua transformação na Farmacogenômica, disciplina mais abrangente, que *se dedica, também, ao uso do genoma humano na descoberta de novos alvos terapêuticos*. Esta evolução esta levando a comunidade científica a um entusiasmo crescente para a aplicação da Farmacogenômica na prática clínica.

Assim sendo há controvérsia sobre a distinção a ser feita ou não entre Farmacogenética e Farmacogenômica. Nota-se que a distinção é arbitrária e que os dois termos são frequentemente usados de forma intercambiável (EVANS & RELING, 1999).

2. RAÇA E ETNIA

Os termos raça e etnia são muitas vezes usados como sinônimos, embora haja diferença, cuja importância depende muito do ponto de visto considerado, antropológico ou geneticista, por exemplo.

Na língua portuguesa (dicionário Koogan-Houaiss), o termo **raça** é comumente usado para definir uma sucessão

de ascendentes e descendentes de uma família, um povo ou uma geração/grupo de indivíduos cujos caracteres biológicos são constantes e passam de uma geração para outra (identidade essencialmente biológica, genética, portanto). Já o termo **etnia** é usado para definir um grupo de famílias em uma área geográfica variável, cuja unidade repousa na estrutura familiar, econômica e social comum e na cultura comum (identidade essencialmente “antropológica” portanto). Nota-se que existem controvérsias no meio acadêmico quanto às definições conceituais, especialmente para os pesquisadores que militam na área, o que não é o caso dos autores do presente artigo.

Para o “fundador” da Farmacogenética, os termos etnia e raça eram ambos usados, de forma ambígua, havendo evolução nos critérios adotados para classificação cada vez mais “genética” (portanto “racial”) dos indivíduos: *“até pouco tempo, os grupos étnicos (ou raciais) eram definidos pela localização geográfica e aparência, frequentemente somente pela cor da pele, às vezes, adicionalmente, pela linguagem. Atualmente, são as diferenças genéticas entre as populações que são os fatores cientificamente determinantes”* (KALOW et al, 2001).

De fato, verificou-se que, a nível individual, o valor de parâmetros físicos como cor da pele, cor e textura dos cabelos e formato do nariz e dos lábios (“Cor”) não constituem um bom prognóstico da origem genética dos brasileiros (portuguesa vs africana), estimada através de marcadores moleculares” (PARRA et al, 2003). Um outro estudo sobre a formação genética da população brasileira (ABE-SANDES et al, 2004) analisou a variação do cromossomo Y, exclusivamente masculino e, do DNA mitocondrial, considerado um dos indicadores mais precisos da herança materna.

O estudo revelou que 90% das linhagens paternas da população branca do país são de origem européia (portanto, apenas um em cada dez brasileiros brancos teria um ascendente paterno negro ou índio) e que 60% das linhagens maternas no Brasil, apresentam uma distribuição bastante uniforme quanto às origens geográficas: 33% de linhagens ameríndias, 28% de africanas e 39% de européias (logo, seis em cada dez teriam ascendência negra ou índia). Portanto, no Brasil, o estudo de identificação de genes relacionados a patologias e/ou para descoberta de novos alvos terapêuticos deve ser um processo muito individualizado e não pode ser direcionado a um grupo populacional.

Além da origem genética, diferenças entre populações podem também ser causadas por influências ambientais como estado nutricional, alimentação e diferenças culturais (KALOW et al, 2001), conforme estudo do impacto dos fatores ambientais sobre a prevalência da hipertensão entre brancos e negros pode ter sido subestimados até então (COOPER et al, 2005).

A genética da Farmacogenética

O genoma humano possui 23 pares de cromossomos, contendo 30.000 - 40.000 genes que são formados por 3 bilhões de pares de bases (nucleotídeos). Estima-se que 99,99% do genoma humano seja idêntico entre todos os indivíduos. As diferenças no genoma humano são chamadas mutações, quando raramente encontradas na população (incidência menor que 1% da população) e polimorfismos quando mais comuns.

Mais de 1,4 milhões de polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP – *Single Nucleotide-polymorphis*, foram identificados na sequência inicial do genoma humano, sendo 60.000 deles na região codificadora dos genes. Alguns desses polimorfismos têm sido associados a mudanças no metabolismo ou efeito de fármacos e alguns estão agora sendo usados para prever a resposta clínica (COOPER et al, 2005).

Influências de polimorfismos genéticos sobre o metabolismo dos fármacos

Numa determinada população, respostas anormais a medicamentos podem ocorrer devido às peculiaridades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, decorrentes de um polimorfismo genético (COOPER et al, 2005; EDWARDS, 1997). A maior fonte de variabilidade farmacocinética se deve à polimorfismo genético de enzimas participando do metabolismo de fármacos. O metabolismo usualmente converte fármacos em metabólitos que são mais solúveis e conseqüentemente mais facilmente excretados, bem como pode converter pró-fármacos em compostos terapeuticamente ativos ou mesmo formar metabólitos tóxicos. As reações metabólicas de fármacos são classificadas em reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e em reações de fase II, que são reações de conjugação (acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação) (KALOW & SPIELBERG, 1991).

1. Farmacogenética das reações de fase I

As enzimas do citocromo P450 (CIP) são hemoproteínas responsáveis pelo metabolismo oxidativo de grande número de compostos endógenos e exógenos e que formam uma “superfamília” de enzimas relacionadas. Existem mais de 30 famílias de CIP metabolizadoras de fármacos em humanos e todas possuem variações genéticas. No que diz respeito à metabolização de fármacos, as três principais famílias de enzimas do citocromo P450 são as CIP1, CIP2 e CIP3. Na tabela 1, são mencionadas as principais CIP afetadas por polimorfismo gênico resultando em reações adversas.

Tabela 1. Polimorfismos nos genes do citocromo P450 envolvidos em reações adversas (GILMAN, 1996).

Enzima P450	Exemplos de reações adversas associadas a alelos variantes das enzimas P450
CIP1A2	Antipsicóticos – dicinesia tardia
CIP2C9	Warfarina – hemorragia; Fenitoína – toxicidade hepática; Tolbutamina – hipoglicemia
CIP2C19	Diazepam – sedação prolongada
CIP2D6	Metoprolol – taquicardia; Nortriptilina – confusão mental; Opióides – dependência
CIP3A4	Epidofolotoxinas – leucemia

A multiplicidade do gene CIP2D6 tem sido relacionada ao fato de alguns indivíduos apresentarem uma resposta terapêutica inadequada a certos fármacos, devido ao seu metabolismo ultra-rápido. Embora a existência de múltiplas cópias do gene CIP2D6 ocorra com pouca frequência entre norte-europeus, ela é presente em cerca de 4 a 10 % da população norte americana e 29 % de populações do leste africano. A existência de polimorfismo no gene CIP2D6 gera diferentes fenótipos de metabolização (metabolizadores lentos e rápidos) de fármacos como morfina, dextrometorfano, metoprolol e nortriptilina (Figura 1).

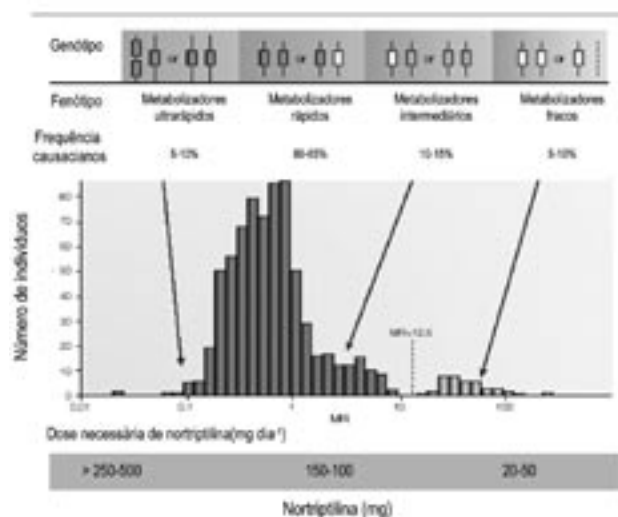


Figura 1. Relações genótip-fenótipo do polimorfismo do CIP2D6. Os fenótipos associados e suas frequências em populações caucasianas são atribuídas à subpopulações, que foram determinados pela razão metabólica urinária de debrisoquina e 4-hidroxi-debrisoquina. $MR=12,6$ é o ponto de interrupção entre os indivíduos com “metabolismo lento”, como resultado de um decréscimo ou ausência de atividade da CYP2D6, e indivíduos com metabolismo intenso ou intermediário. Para possuir a mesma concentração plasmática do antidepressivo nortriptilina, metabolizadores lentos necessitam apenas de uma fração da dose utilizada pelos metabolizadores rápidos. Adaptado de MEYER UA, 2004, com permissão.

Outro exemplo de polimorfismo afetando o metabolismo de fase I diz respeito ao metabolismo do fármaco antineoplásico fluorouracil. Em meados dos anos 80, muitos pacientes desenvolveram uma toxicidade fatal no sistema nervoso central após tratamento com doses padrões de fluorouracil. Estes pacientes demonstraram ter uma deficiência hereditária da diidropirimidina desidrogenase, uma enzima que metaboliza o fluorouracil e pirimidinas endógenas, associada à presença de alelos variantes para o gene que codifica a enzima (PIROHAMED & PARK, 2003).

2. Farmacogenética das reações de fase II

Estudos de clonagem molecular demonstraram que existem dois genes da N-acetiltransferase em humanos, NAT1 e NAT2. O polimorfismo genético comum responsável pela variabilidade no metabolismo da isoniazida envolve o gene NAT2 e existem diferenças étnicas quanto à frequência deste polimorfismo. No leste asiático, a maioria dos indivíduos é de “acetiladores rápidos” enquanto as populações brancas contêm números aproximadamente iguais de “acetiladores rápidos” e “acetiladores lentos”. Pelo fato da eliminação da isoniazida depender principalmente da acetilação, que envolve acetil CoA e N-acetiltransferase, indivíduos que “acetilam” lentamente poderão apresentar efeitos tóxicos relacionados à acumulação dos fármacos, como é o caso da hepatotoxicidade induzida por isoniazida nestes indivíduos. O fenótipo de acetilador lento ou rápido é controlado por um único gene recessivo associado a uma baixa atividade da acetiltransferase hepática. A acetiltransferase é também importante no metabolismo de outros fármacos, incluindo a hidralazina, procainamida e várias sulfonamidas.

Os fármacos tiopurínicos, mercaptopurina e azatiopurina (pró-fármaco que é convertido em mercaptopurina *in vivo*) são antimetabólicos purínicos usados clinicamente como imunossuppressores e para tratar neoplasias, como a leucemia linfoblástica em crianças. As tiopurinas são metabolizadas em parte por S-metilação catalisada pela enzima tiopurina S-metiltransferase (TPMT). Há vinte anos, foi descrito que a população branca poderia ser separada em três grupos com base no nível de atividade da TPMT das células vermelhas e outros tecidos (WEINSHILBOUM, 2003).

Pacientes com baixos níveis de atividade para a TPMT podem ser tratados com fármacos tiopurínicos, mas apenas em pequenas doses, de forma que a toxicidade induzida pelo fármaco possa ser evitada. Há evidências de que em pacientes com altos níveis de atividade da enzima, a eficácia de fármacos tiopurínicos é reduzida, possivelmente porque estes fármacos são rapidamente metabolizados (Figura 2).

Nota-se que existem grandes diferenças nos tipos e nas frequências dos alelos da TPMT entre grupos étnicos (Tabela 2).

Tabela 2. Farmacogenética das reações de fase II.

Enzima metabolizadora	Frequência do fenótipo variante responsável pelo metabolismo lento	Fármacos metabolizados	Efeito do polimorfismo
N-acetiltransferase 2	52% entre americanos brancos 17% de japoneses	Isoniazida Hidralazina Procainamida	Aumento do efeito
Tiopurina S-metiltransferase	~ 1 em 300 brancos ~ 1 em 2500 asiáticos	Mercaptopurina Azatiopurina	Aumento do efeito (toxicidade)
Catecol O-metiltransferase	~ 25% dos brancos	Levodopa	Aumento do efeito

Fonte: WEINSHILBOUM, 2003.

Polimorfismos genéticos de alvos farmacológicos

Diferenças genéticas podem também ter efeitos indiretos sobre a resposta à fármacos, que não dependem de diferenças metabólicas. Um exemplo de resposta a fármacos dependentes de polimorfismo genético foi observado no tratamento da asma. Um dos alvos no tratamento sintomático da asma é a ativação de receptores β_2 adrenérgicos por agonistas seletivos, os quais levam ao relaxamento da musculatura lisa brônquica e conseqüentemente à broncodilatação.

O polimorfismo genético do adrenoreceptor β_2 (codificado pelo gene ADRB2) pode alterar o processo de transdução de sinal desses receptores. Três SNPs no gene ADRB2

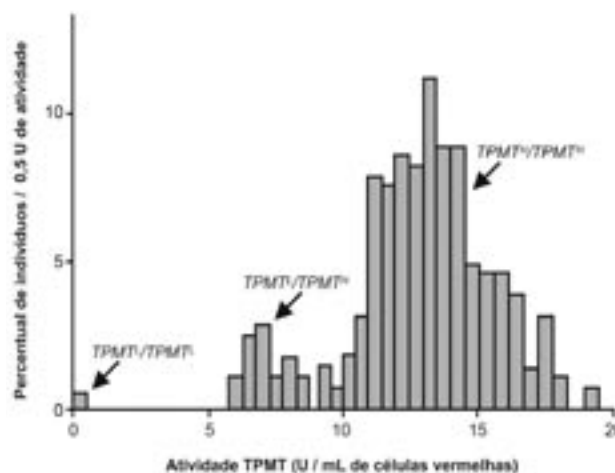


Figura 2. Farmacogenética da Tiopurina S-Metiltransferas (TPMT). Nível de atividade do TPMT em células vermelhas de 298 indivíduos brancos adultos randomicamente selecionados. TPMT^L e TPMT^H são alelos que resultaram clinicamente em baixos e altos níveis de atividade, respectivamente. Retirado de Weinshilboum (KUEHL et al, 2001), com permissão.

têm sido associados a uma alteração do nível de expressão, acoplamento ou dessensibilização do receptor β_2 adrenérgico. Indivíduos que possuem uma ou mais cópias do alelo variante que contenha o aminoácido glicina no lugar de arginina na posição 16, possuem uma resposta cerca de três a cinco vezes menor ao agonista adrenérgico. Estes resultados foram correlacionados a um aumento da taxa de *down regulation* do receptor, induzida pelo agonista, mas sem nenhuma diferença na atividade transcripcional ou translacional no gene ou na ligação do agonista. Em contraste, um segundo polimorfismo afetando a posição 19 do peptídeo β afeta a translocação, mas não a transcrição, do receptor com um decréscimo de 50% no número de receptores associados ao alelo variante.

A presença simultânea desta mutação poderia resultar em uma baixa expressão e em um aumento da *down regulation* de um outro receptor funcionalmente normal, privando os pacientes que carregam tais alelos dos benefícios da broncodilatação efetiva como uma contramedida paliativa da hiperatividade da via aérea. Interessantemente, não há evidência de que um dos alelos variantes encontrados esteja associado a uma prevalência ou incidência da referida doença (LENNARD et al, 1990).

A inibição da síntese de leucotrienos, outra opção no tratamento da asma, tem sido ineficaz em uma pequena fração de pacientes que carregam apenas alelos não-selvagens da 5-lipoxigenase. Essas variações alélicas têm sido associadas a um decréscimo da atividade transcripcional do gene e, portanto explicaria a observação clínica de que na presença de uma reduzida atividade da 5-lipoxigenase a inibição farmacológica é menos efetiva (LENNARD et al, 1990).

Variações genéticas em transportadores de íons também podem possuir uma função importante na predisposição de efeitos tóxicos produzido por fármacos, em alguns pacientes. Uma mutação no KCNE2, o gene de uma subunidade de membrana integral que conta com a HERG para formar canais de potássio, foi identificado em um paciente que apresentou arritmia cardíaca, após receber o antibiótico claritromicina. Variações adicionais do KCNE2 têm sido associados com o desenvolvimento de um aumento do intervalo QT após terapia com sulfametoxazol-trimetoprim, sendo o sulfametoxazol um inibidor de canais de potássio. Pelo fato dos variantes KCNE2 ocorrerem em cerca de 1,6 % da população e o efeito desta variação na ação de fármacos poder provocar óbito de pacientes, essas variações são excelentes candidatos para estratégias no campo da farmacogenética visando a prevenção de sérios efeitos tóxicos induzidos por fármacos (LENNARD et al, 1990).

O polimorfismo genético no gene da apolipoproteína E (APOE) parece ter um papel importante na resposta ao tratamento da doença de Alzheimer. Em um estudo do

tratamento da doença de Alzheimer com tacrina, 83% dos pacientes sem nenhum alelo ϵ^4 APOE mostraram melhora na resposta total e na resposta cognitiva após 30 semanas, comparadas com 40% de pacientes com apenas um alelo ϵ^4 (EVANS, 2003). A base molecular para a associação entre o genótipo da APOE e a eficácia da tacrina ainda não foi elucidada, mas tem sido descrito que o genótipo APOE ϵ^4 poderia ter efeito sobre a disfunção colinérgica presente na doença de Alzheimer que não seria responsiva, portanto, à terapia com inibidores da acetilcolinesterase como a tacrina (POIRIER et al, 1995).

Diferenças genéticas podem explicar não somente diferenças entre pessoas quanto à eficácia de fármacos, mas também quanto à ocorrência de efeitos adversos. Um exemplo clássico é fornecido pela associação entre variações de sequência molecular do rRNA 12S, um gene mitocondrial, e a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos. A mutação que está associada a ototoxicidade é de uma sequência do rRNA 12S humano similar ao gene rRNA 12S da bactéria onde se liga o aminoglicosídeo. Como em outros exemplos, a presença da mutação 12S rRNA *per se* não possui efeito patológico.

Polimorfismos genéticos envolvidos na insuficiência cardíaca

Na insuficiência cardíaca, foram identificados alguns polimorfismos em genes responsáveis pela decodificação dos receptores adrenérgicos, os quais podem influenciar a resposta terapêutica, o prognóstico ou o risco de desenvolvimento da insuficiência cardíaca (TAYLOR & BRISTOL, 2004). Um polimorfismo importante foi identificado para o receptor adrenérgico β_1 , onde uma mutação pontual de um aminoácido resulta em maior dessensibilização por situações de estimulação crônica e maior resposta à inibição com metoprolol, o que poderia ter efeitos protetores na insuficiência cardíaca crônica. Em um estudo com 184 pacientes com insuficiência cardíaca idiopática, demonstrou-se que a presença deste polimorfismo está associada a uma maior sobrevida (BORJESSON et al, 2000).

Outro polimorfismo importante foi identificado no gene da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), o qual consiste na inserção (I) ou deleção (D) de uma par de bases, resultando nos genótipos DD, ID ou II (Rigat et al, 1990). A presença de um genótipo DD em pacientes com insuficiência cardíaca está associado à maiores dilatações ventriculares após infarto do miocárdio e à pior prognóstico (MCNAMARA et al, 2001). No entanto, a interação entre os diversos polimorfismos e sua influência na resposta terapêutica ao uso de beta-bloqueadores ou de outras intervenções ainda não foram avaliados de forma a permitir seu uso e valorização no contexto clínico.

O uso de populações mais homogêneas geneticamente pode diminuir o número de participantes e o tempo requerido para completar um estudo clínico, ao diminuir a variabilidade interindividual. Neste sentido, é importante reconsiderar os parâmetros usados para determinar a “raça” de uma pessoa, tradicionalmente considerada na estratificação de voluntários, sendo provavelmente mais eficiente o uso de marcadores genéticos e não de características físicas, como visto no caso particular da população brasileira (vide definição de “raça e etnia”). Além disso, a seleção e o recrutamento de voluntários baseados no genótipo poderia aumentar as chances de sucesso de novos fármacos, porém com espectro de aplicação mais estreita já que seria restrito a uma determinada população, o que também necessitaria de um controle pós-comercialização mais intenso para evitar a generalização do seu uso, não devidamente avaliado na população heterogênea (ALCALDE & ROTHSTEIN, 2002).

Embora ainda não se tenha iniciado estudos clínicos baseados em genótipos, o FDA aprovou a indicação do medicamento chamada *BiDil*® (*dinitrato de isossorbida+hidralazina*), para o tratamento de insuficiência cardíaca congestiva, em negros. A autorização para a produção do *BiDil*® havia sido negada pela FDA em 1997 após a realização de testes clínicos que indicaram um baixo índice estatístico de reversão dos quadros de insuficiência cardíaca, quando se considerava todos os voluntários.

Entretanto, os mesmos testes indicavam que o medicamento seria mais eficaz em indivíduos negros, o que motivou, em 2004, uma nova série de testes que revelaram um índice de 43% de redução na mortalidade de pacientes negros vítimas de ataques cardíacos. A explicação seria a de que os negros com insuficiência cardíaca teriam quantidades menores de ácido nítrico no organismo, ao contrário de outras “raças”.

Assim como no caso do *Bidil*®, foi também indicada a utilização do *Cozaar*® (*losartan*) de modo preferencial para pacientes de uma raça, no caso os “brancos”. Isto porque o estudo LIFE mostrou que as menores taxas de morbidade e mortalidade cardiovasculares apresentadas pelo *COZAAR*®, quando comparado ao atenolol, não se aplicavam à pacientes negros com hipertensão e hipertrofia ventricular esquerda, embora os dois esquemas de tratamento tenham reduzido de forma eficaz a pressão arterial (JULIUS et al, 2004).

Para um paciente específico, a escolha por um tratamento medicamentoso deveria ser um processo muito mais criterioso, sobretudo se considerarmos a multidiversidade genética existente em certas populações, como a brasileira (COOPER et al, 2005). Neste caso, o ideal seria se realizar exames genômicos apropriados para avaliar a adequação e a validade do tratamento.

É possível que a farmacogenômica leve a criação de novos grupos de pessoas baseados nas suas respostas à fármacos, surgindo assim novas minorias com possibilidade de discriminação caso alguns destes grupos sejam julgados como sendo de tratamento mais difícil ou mais caro. Portanto, a criação de terapias personalizadas embasadas em novos indicadores (genéticos) pode levar a novos tipos de discriminação, além da antropológica baseada na raça/etnia, o que levanta novos desafios éticos.

Estas diferenciações que se tornarão visíveis com a popularização da farmacogenômica vão obrigar os países a criar leis específicas quanto à utilização dos resultados deste mapeamento genético. Em termos éticos, precisa-se estabelecer mecanismos adequados para a coleta e o armazenamento do DNA do paciente, além de garantir segurança e sigilo dos dados. Apesar destas dificuldades e dos impasses legais que possivelmente surgirão, espera-se que a farmacogenética propicie um mecanismo para reduzir o empirismo atual e os riscos da farmacoterapia, graças as possibilidades práticas da farmacologia individualizada baseada no mapeamento genético.

Em 1996, foi criada a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), através da Resolução 196/96 (BRASIL, 2006), com a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, no Brasil. Esta Comissão, através da Resolução CNS 340/04, regulamentou as diretrizes para análise ética e tramitação de projetos de pesquisa na área da genética humana. Os protocolos de pesquisa com este propósito devem prever mecanismos de proteção dos dados visando evitar a estigmatização e a discriminação de indivíduos, famílias ou grupos, além de regulamentar o uso de dados genéticos humanos coletados em pesquisa com determinada finalidade, apenas com o consentimento prévio do indivíduo doador ou seu representante legal e mediante a elaboração de novo protocolo de pesquisa, com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP - organizados nas instituições onde as pesquisas são realizadas).

A crescente identificação de genes relacionados a doenças tem resultado em acordos sobre regulação e códigos práticos em todo o mundo (THOMAS, 2004). Porém, ainda se fazem necessárias mudanças para construir uma regulamentação abrangente da genética que proteja o indivíduo sem desencorajar as pesquisas clínicas neste novo campo do saber.

O futuro da farmacogenética

Analisar geneticamente um indivíduo e prever sua resposta a um determinado fármaco diminuirá o risco de resposta indesejável frente ao uso do mesmo. As possibi-

lidades de aplicação da farmacogenética/farmacogenômica são amplas e incluem a identificação de novos alvos terapêuticos, a otimização dos protocolos de farmacologia clínica, o desenvolvimento de testes genéticos para a escolha de fármacos, a revisão de esquemas posológicos e o “desenho” individual de fármacos.

Frente a esses novos desafios, uma rede nacional de farmacogenética/farmacogenômica (REFARGEN, 2005) foi recentemente criada no Brasil. Esta rede, formada por pesquisadores distribuídos nas cinco regiões do país, tem como objetivos a criação de um arquivo de dados farmacogenômicos para a população brasileira, a promoção da interação científica entre os membros da rede e o incentivo à pesquisa de fármacos direcionados à genética da população brasileira (SUAREZ-KURTZ, 2004).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EINARSON TR. Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother*; 27: 832-40,1993.
2. SALVIA PL *et al.* Actuación fármaco terapéutica en el marco de un Programa de Atención Farmacéutica. *LaRevista OFIL*; 9(2): 40-59. 1999.
3. VENULET J & HAM T. Methods for monitoring and documenting adverse drug reactions. *Int J Clin Pharm Ther*; 34(3):112-129. 1996.
4. PIRMOHAMED M & PARK K. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *TIPS*; 22: 298-305. 2001.
5. GOEDDE HW & AGARWAK DO. Polymorphism of aldehyde dehydrogenase and alcohol sensitivity. *Enzyme*; 37(1-2):29-44. 1987.
6. MEYER UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat rev genet*; 5: 669-676. 2004.
7. STRAKA RJ, BENSON SR. Chronopharmacologic considerations when treating the patient with hypertension: a review. *J Clin Pharmacol*; 36(9):771-82. 1996.
8. KALOW W, GUNN DR. The relation between dose of succinylcholine and duration of apnea in man. *J Pharmacol Exp Ther*; 120: 203-14. 1957.
9. MCCARTHY EJ. *Malignant Hyperthermia: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment*. AACN Clin Issues ; 15(2):231-237. 2004.
10. SHI MM, BLEAVINS MR, DE LA IGLESIA FA. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. *Drug Metab Dispos*; 29:591-5. 2001.
11. WEINSHILBOUM R AND WANG L. Pharmacogenomics: bench to bedside. *Nature Rev-Drug Discov*; 3: 739-748. 2004.
12. EVANS WE AND RELLING MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*; Oct 15; 286(5439):487-91. 1999.
13. KALOW W, MEYER UA, TYNDALE RF. *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. In: Pharmacogenomics.. Marcel Dekker, Inc, New York, USA. 2001.Vol. 113, pp. 111.
14. PARRA FC, AMADO RC, LAMBERTUCCI JR, ROCHA J, ANTUNES CM. AND PENA SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *PNAS* ; 100(1): 177-182. 2003.
15. ABE-SANDES K, SILVA WA JR, ZAGO MA. Heterogeneity of the Y chromosome in Afro-Brazilian populations. *Hum Biol*. Feb;76(1):77-86. 2004.
16. KALOW, W., MEYER, U.A., TYNDALE, R.F. *Pharmacogenomics. Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Ed. Marcel Dekker: Inc, New York, USA, 2001. Vol. 113.
17. COOPER RS, WOLF-MAIER K, LUKE A, ADEYEMO A, BANEGAS JR, FORRESTER T, GIAMPAOLI S, JOFFRES M, KASTARINEN M, PRIMATESTA P, STEGMAYR B, THAMM M. An international comparative study of blood pressure in populations of European vs. African descent. *BMC Medicine*;3(1):2. 2005.
18. EDWARDS IR. Pharmacological Basis of Adverse Drug Reactions. In: Speight TM & Holford NHG *Avery's Drug Treatment*, 4nd ed. Barcelona: Adis International, 1997. p. 261-300.
19. KALOW & SPIELBERG S. *Farmacogenética Humana*; In: Kalant H, Roschlau WHE. *Princípios de Farmacologia Médica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 97-103.
20. GILMAN G A. *The pharmacological basis of therapeutics*. In: Benet LZ, Kroetz DL and Sheiner LB. *Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution and elimination*. 9th ed. The McGraw-Hill Companies. 1996. p. 12-16.
21. PIRMOHAMED M & PARK BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology*; 192: 23-32. 2003.
22. KUEHL P, ZHANG J, LIN Y *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet*; 27: 389-91. 2001.
23. WEINSHILBOUM R. Inheritance and drug response. *N Eng J Med*; 348(6): 529-537. 2003.
24. LENNARD L, LILLEYMAND JS, VAN LOON J, WEINSHILBOUM RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*; 336: 225-229. 1990.
25. EVANS WE. Pharmacogenomics-Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med*; 348(6): 538-549. 2003.
26. POIRIER J, DELISLE MC, QUIRION R, *et al.* Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*; 92:12260-4. 1995.
27. TAYLOR MGR, BRISTOL MR. The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors. *Congest Heart Failure*; 10:281-8. 2004.
28. BORJESSON M, MAGNUSSON Y, HJALMARSON A, ANDERSON B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J*; 21: 1853-8. 2000.

29. RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F, CAMBIEN F, CORVOL P, SOUBRIER F. Na insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*; 86: 1343-6. 1990.
30. MCNAMARA DM, HOLUBKOV R, JANOSKO K et al. Pharmacogenetic interactions between beta-blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure. *Circulation*; 103: 1644-8. 2001.
31. ALCALDE MG & ROTHSTEIN MA. Pharmacogenomics: Ethical concerns for research and pharmacy practice. *Am J Health Syst Pharm*, 59(22): 2239-2240. 2002.
32. JULIUS S, ALDERMAN MH, BEEVERS G, DAHLOF B, DEVEREUX RB, DOUGLAS JG, EDELMAN JM, HARRIS KE, KJELDSEN SE, NESBITT S, RANDALL OS, WRIGHT JT JR. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol*; Mar 17;43(6):1047-55. 2004.
33. BRASIL. Conselho Nacional de Saúde [homepage na internet]. *Ética em Pesquisa (CONEP). Atribuições da comissão*. Disponível em: url:<http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/atribuicoes.html>. 2005.
34. THOMAS SM. Society and ethics – the genetics of disease. *Curr Opin Gen Dev*; 14: 287-291. 2004.
35. REFARGEN. Rede Nacional de Farmacogenética /Farmacogenômica. Disponível em: url:<http://www.refargen.org.br/>. 2005.
36. SUAREZ-KURTZ G. Pharmacogenomics in admixed populations: the Brazilian pharmacogenetics/pharmacogenomics network - REFARGEN. *Pharmacogen J*; 4: 347-348. 2004.