

MAGNITUDE DO POLIMORFISMO NOS GENES DA FAMÍLIA DO CITOCROMO P450 NAS CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS; UMA REVISÃO DE LITERATURA

Luciana Vilar Torres¹

RESUMO

O metabolismo de fármacos visa transformá-lo em um intermediário com menor atividade e fácil de ser excretado. Dentre os diversos sistemas enzimáticos responsáveis por esse processo, destaca-se o citocromo P450. Este sistema oxidativo compreende 57 genes que codificam enzimas, sendo as mais importantes as CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5 que, conforme o polimorfismo presente, pode aumentar ou reduzir esta metabolização. Já é observado que em certas populações, respostas anormais a medicamentos se dão devido a uma variabilidade na farmacocinética que é totalmente ligada aos genes do citocromo P450. Com o desenvolvimento da biologia molecular, o uso de biomarcadores genéticos vem aparecendo como uma ferramenta a mais para prever o comportamento individual de um paciente, frente às opções terapêuticas. É necessário estudar estes determinantes genéticos para poder identificar novos alvos terapêuticos. Porém, no Brasil há alguns fatores que impedem este processo como a miscigenação da população e testes genéticos onerosos.

Palavras-chave: Polimorfismo genético. Farmacogenética. citocromo P450.

INTRODUÇÃO

Os processos metabólicos têm o objetivo de transformar o fármaco em um intermediário, com pouca atividade biológica, envolvendo enzimas responsáveis por tais processos. Destaca-se o citocromo P450 (BARREIRO; FRAGA, 2001).

O sistema oxidativo Citocromo P450 compreende 57 genes que codificam enzimas, sendo as mais importantes as CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e CYP3A5 que, por sua vez, são responsáveis pela biotransformação de mais de 90% das drogas e são expressas predominantemente no fígado. A denominação citocromo P450 se dá por haver ligação das enzimas às membranas celulares (cito), a presença de um pigmento heme (cromo e P) e absorção da luz com comprimento de onda de 450nm, quando exposta ao monóxido de carbono. De acordo com as características supracitadas, a superfamília do citocromo P450 constitui-se da biotransformação de diversos medicamentos e, conforme o polimorfismo presente, pode aumentar

¹ Graduanda em Farmácia. Departamento de Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal

ou reduzir esta metabolização. A atividade metabólica do sistema CYP450 é subordinada a idade. Quando a atividade metabólica do adulto e do recém-nascido é reduzida em 50 a 70%, gradativamente ocorre um aumento e aos 2-3 anos de vida já é superior a do adulto, mantendo-se assim até a puberdade (SILVADO, 2008).

O gene específico codifica uma enzima e toda pessoa tem de herança um alelo de cada um dos pais e estes podem ser classificados como "selvagens" ou "variantes". Alelos "selvagens" são os mais comuns na população e uma pessoa que possui duas cópias de alelos "selvagens" é considerada um metabolizador *normal*, que é o tipo mais comum na população. Alelos "variantes" têm polimorfismo, geralmente SNP (*Single Nucleotide Polymorfism*), que codifica uma enzima com atividade reduzida ou nula. Pessoas com 2 cópias de alelos "variantes" são metabolizadores *fracos* e as com 1 alelo "selvagem" e 1 alelo variante têm metabolização reduzida e são considerados metabolizador *intermediário*. Os que herdam múltiplas cópias de alelos "selvagem" têm uma atividade enzimática aumentada, sendo denominados metabolizadores *ultrarrápidos*

(SILVADO, 2008; SILVA; ANDRADE, 2007).

Em outras palavras, o polimorfismo genético divide a população em metabolizadores lentos (homozigotos autossomal recessivos), rápidos (alelo homozigoto) e até ultrarrápidos, sobretudo nas subfamílias do citocromo P450: 2D6 (cromossomo 22), 2C9, 2C19 e 2E1 (cromossomo 10) (VALE; DELFINO; VALE, 2003)r

Polimorfismos genéticos já foram identificados em CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6, e metabolizadores ultrarrápidos só foram identificados no CYP2D6 (VALE; DELFINO; VALE, 2003).

METODOLOGIA

Busca de artigos

A exposição das palavras-chave foi feita consultando o Descritor em Ciências da Saúde (DeCS), através do site: <http://decs.bvs.br> em língua portuguesa e inglesa. A busca de artigos foi efetuada no Google Acadêmico e nas bases eletrônicas de dados Scientific Electronic Library Online (SCiELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS – BIREME), PubMed e Portal da Coordenação de

Aperfeiçoamento de Pessoas (CAPES). Foram considerados como critérios de inclusão para essas fontes: artigos publicados durante o ano de 1999 – 2013, contabilizando 11 anos de investigação científica e genes da família do citocromo P450. Como critérios de exclusão, artigos que não se enquadravam aos objetivos propostos pelo trabalho, além de artigos com revisão de literatura. As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: “Citocromo P450”, “Polimorfismo genético” e “Farmacogenética” e os termos correspondentes em inglês *cytochrome P50*, *Genetic polymorphism and Pharmacogenetic*. A busca constituiu-se unicamente aos idiomas português e inglês no período de 1999-2013.

Coleta e Seleção de artigos

A seleção dos artigos foi feita a partir de análise do título do trabalho bem como do conteúdo dos resumos que deveriam trazer como tema os critérios de inclusão, ou seja, genes da família do citocromo P450.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 186 artigos na base de dados entre os anos de 1999–2013, dos quais 42 se

enquadraram na proposta de estudo a partir da leitura do título. Após leitura dos resumos, 33 foram excluídos. Os motivos que nortearam essa exclusão: 1) Não apresentar a farmacogenética como foco da investigação; 2) não explicitar se os fatores identificados se apresentavam como barreiras ou facilitadores no polimorfismo genético nos genes da família do citocromo p450 e 3) não se caracterizar como investigação científica e, sim, apresentar apenas idealizações quanto ao tema.

Por fim, nove artigos cumpriram os critérios de inclusão desta revisão e serão discutidos a seguir

Influências de polimorfismos genéticos sobre o metabolismo dos fármacos

Vários polimorfismos genéticos estão presentes em muitas das enzimas no sistema do citocromo P450, levando a uma capacidade de metabolizar os fármacos para mais ou para menos. Algumas das consequências na variação das enzimas são representadas pelos seguintes aspectos: (1) alteração na cinética e na ação de determinadas drogas; (2) reações adversas idiossincrásicas às drogas; (3) interações medicamentosas como

resultado de cinética alterada (OLIVEIRA; COSTA; FONSECA, 2006).

A maior causa de variabilidade farmacocinética deve-se ao polimorfismo de enzimas que participam do metabolismo de fármacos uma vez que este vai converter fármacos em metabólitos que são mais solúveis com o intuito de serem excretados mais facilmente, assim como converter pró-fármacos em fármacos ativos e, conseqüentemente, terapêutico. As reações metabólicas dos fármacos se classificam em fase I (oxirredução e hidrólise) em fase II (acetilação, glucoronidação, metilação e sulfatação) (PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006; METZINGER; SOUZA-COSTA; TANUS-SANTOS, 2006).

Além da origem genética, diferença entre populações pode também ser causada por influências ambientais, tais como estado nutricional, alimentação e diferenças culturais (PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

A possibilidade de ocorrer interações medicamentosas são respostas que, muitas vezes, estão relacionadas com a genética de cada pessoa e passaram a ser estudadas, antes mesmo que as técnicas

modernas de biologia molecular determinassem a carga genética individual de receptores e enzimas metabolizadoras, porque já se via que havia diferenças nas respostas aos fármacos (AUDI; PUSSI, 2000).

Já é observado que em certas populações, respostas anormais a medicamentos podem ocorrer em decorrência de peculiaridades farmacocinéticas. Entende-se que a maior fonte dessa variabilidade farmacocinética deve-se justamente a esse polimorfismo genético do citocromo P450 que participa do metabolismo de fármacos. (PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

Na metabolização de fármacos, há três famílias de enzimas do citocromo P450 são as CIP1, CIP2 e CIP3. Abaixo encontram-se as principais delas relacionadas com reações adversas.

Tabela 1- Principais famílias de enzimas do citocromo P450 associadas a efeitos adversos

Enzima P450	Exemplos de reações adversas associadas a alelos variantes das enzimas P50
CIP 1 A2	Antipsicóticos – (discinesia tardia)
CIP 2 C9	Warfarina – (hemorragia) Fenitoína – (hepatotoxicidade) Tolbutamina – (hipoglicemia)
CIP 2 C19	Diazepam – (sedação prolongada)
CIP 2 D6	Metoprolol – (taquicardia) Nortriptilina – (confusão mental) Opióides – (dependência)
CIP 3 A4	Epidotolotoxinas – (leucemia)

Fonte: PESSOA; NÁCUL; NOEL (2006)

Dentre os polimorfismos genéticos estudados, encontra-se o do gene da enzima conversora da angiotensina (ECA) que, por sua vez, pode estar ligada a diferenças tanto na evolução clínica como na resposta aos inibidores da ECA (TARDIN et al., 2009).

A família CIP2C9

Um polimorfismo genético recentemente caracterizado é o da CIP2C9. Existem variações caracterizadas para esta enzima vistas no momento em que cada uma tem mutações do aminoácido que gera metabolismo alterado. O alelo da CIP2C9*2 codifica uma mutação de Arg 144 Cys, que mostra interações funcionais lesionadas com P450 redutase. A outra variante alélica, CIP2C9*3, codifica com uma mutação

de Ile359 Leu que tem força combinatória reduzida para muitos substratos. Por exemplo, se um indivíduo tiver o fenótipo CIP2C9*3 ele vai ter tolerância drasticamente reduzida para o anticoagulante varfarina, pois a depuração da varfarina em indivíduos homozigotos CIP2C9*3 é cerca de 10 por cento dos valores normais e essas pessoas vão exibir uma tolerância bem mais baixa para o fármaco do que aquelas que são homozigotos para o alelo selvagem normal. Sem contar que essas pessoas têm um risco mais elevado para reações adversas com o fármaco supracitado (KATZUNG, 2010).

Visão dos profissionais acerca do tema

Segundo uma pesquisa feita por Oliveira; Costa; Fonseca (2006), o conhecimento pelo profissional médico sobre a farmacogenética no tratamento terapêutico ainda é pequeno, mostrando que essa área ainda está longe da prática clínica. É importante frisar que, dentre os medicamentos citados por esses autores, os que sofrem influência da farmacogenética são: ansiolíticos, antidepressivos, antineoplásicos, anti-

histamínicos, AINES e anti-hipertensivos.

Medidas terapêuticas, utilizadas no tratamento de doenças, não garantem que haverá uma resposta uniforme para todos os pacientes, por isso há uma grande variação individual (FILHO, 1999).

Com o desenvolvimento da biologia molecular, os biomarcadores genéticos vêm aparecendo como uma ferramenta a mais no intuito de prever o comportamento individual de um paciente com base em opções terapêuticas (TARDIN et al., 2009). Outras respostas que muitas vezes estão relacionadas à variabilidade genética, como falado anteriormente, são as reações adversas a medicamentos (PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As reações adversas a medicamentos (RAMs) compõem um sério problema na prática do profissional de saúde. É fundamental saber que essas reações causam hospitalizações significativas e, além do tempo de permanência em hospitais, pode acontecer a morte do paciente.

A heterogenicidade genética parece ser uma fonte

significativamente observada de variabilidade nas respostas às drogas. Portanto, é necessário estudar os determinantes genéticos, pois isso permitirá identificar novos alvos terapêuticos, além do desenvolvimento de testes genéticos para a escolha de medicamentos e outras realizações.

As contribuições da farmacogenética incluem ainda na clínica: ajuste de posologia, diminuição das RAMs, satisfação na farmacoterapia, o que mostra ser uma revolução. Contudo, no Brasil, a utilização da farmacogenética será difícil já que a população é muito miscigenada, não havendo genótipo conservado, sem contar na viabilidade econômica, pois os testes de genotipagem são muito caros.

MAGNITUDE OF POLYMORPHISM IN THE FAMILY GENES OF THE CYTOCHROME P50 IN THE SCIENTIFIC PHARMACEUTICAL AREA: LITERARY REVISION

ABSTRACT

The drugs metabolism aims to transform it into an intermediate with lower activity and easy to be excreted. Among the various enzyme systems responsible for this process, we highlight the cytochrome P450. This oxidative system contains 57 genes encoding enzymes, being the most important CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e

CYP3A5 that as this polymorphism can increase or reduce this metabolism. The aim of this study is to show how genetics can influence in drug metabolism by the cytochrome gene family P450 and results in the drug efficacy, by means of a critical review of literature. Different electronic databases were accessed, making use of the following keywords: genetic polymorphism, pharmacogenetics, cytochrome P450. Nine articles published in Portuguese were chosen, among them, the factors analyzed was the pharmacogenetics as a research focus and show if the identified factors presented themselves as barriers or facilitators in the genetic polymorphism in the cytochrome family genes P450. It is noted that in certain populations, an abnormal response to the drug is due to variability in the pharmacokinetics that is totally linked to cytochrome genes P450. With the development of molecular biology, using genetic biomarkers have been appearing as an additional tool to predict the behavior of a patient front of the therapeutic options. It is necessary to study these genetic determinants in order to identify new therapeutic targets, however in Brazil, some factors that hinder this process, as population miscegenation and expensive genetic testing.

Keywords: Genetic polymorphism. Pharmacogenetics. cytochrome P450.

REFERÊNCIAS

AUDI, E.A.; PUSSI, F.D.; Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. **Acta Scientiarum**, v.22, n. 2: p.599-604,2000.

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

FILHO, H.P.V. Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.21, n.2. São Paulo.1999.

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica**, Editora Guanabara Koogan, 10ª Ed., 2010.

METZGER IF, SOUZA-COSTA, D.C., TANUS-SANTOS J.E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto Online)**, v.39, n.4, p.515-521,2006.

OLIVEIRA, A.M; COSTA, L.F; FONSECA, C.A. Farmacogenética e farmacogenômica da biotransformação de drogas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.3, n.2, p. 39-41. 2006.

PESSÔA, R.F; NÁCUL, F.E.; NOEL, F. Farmacogenética e farmacogenômica. Evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. **Infarma**, v.18, n.11/12, 2006.

SANTIAGO, F.C; BANDRÉS, F; GALLEGO, G. Medicina del Trabajo, v.11, p.130-140, 2002.

SILVA, D.K.; ANDRADE, F.M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão, **Revista Psiquiatria Rio Grande do Sul**, v.30, n.1, supl 0, 2008.

SILVADO, C., Theoretical and practice aspects in management of antiepileptic drugs. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.14, supl.2, 2008.

TARDIN, O.M.A; VELOZO, M.; BERNADEZ, S. BALIERO, H; CAVALIERI, B.C; SCHERMONT, S; ALVES, T; LINDERBEG, S; XAVIER, S.S; PESSOA, L; NÓBREGA, A.C.L;

RIBEIRO, G.S; MESQUITA, E.T.
Estudo de Polimorfismo na
Insuficiência Cardíaca (GenetlC):
delineamento do estudo e
metodologia. **Revista SOCERJ**, v.22,
n.1, p.36-42, 2009.

VALE, N.B.; TSA; DELFINO, J; TSA;
VALE, L.F.B. O Conhecimento de
diferenças raciais pode evitar reações
idiossincrásicas na anestesia? **Revista
Brasileira de Anestesiologia**, v.53,
n.2, p.252-277,2003