

FARMACOGENÔMICA E PSIQUIATRIA

PHARMACOGENOMICS AND PSYCHIATRY

Quirino Cordeiro¹, Roseli Gedanke Shavitt¹, Carolina Cappi¹, Aline Santos Sampaio¹, Ivanil A. Morais¹, Ana Gabriela Hounie¹, Maria Conceição do Rosário², Silvia Alves Nishioka³, Euripedes Constantino Miguel⁴

RESUMO

A farmacogenética é o ramo da ciência que investiga as variações genéticas relacionadas a respostas individuais ao uso de medicamentos ou substâncias. Com o avanço das descobertas nessa área e a possibilidade de sua aplicabilidade clínica, o conceito da farmacogenética clássica expandiu e o termo farmacogenômica passou a ser usado. O presente trabalho tem como objetivo apresentar um histórico do desenvolvimento da farmacogenômica na Psiquiatria, discutir as principais descobertas na área bem como as perspectivas futuras da sua utilização na prática clínica.

Descritores: farmacogenética, antidepressivos, agentes antipsicóticos, estabilizadores do humor, psicoestimulantes, colinomiméticos, benzodiazepínicos.

ABSTRACT

Pharmacogenetics is the field of science that investigates polymorphisms that may be related to pharmacological therapy individual responses. Following recent developments in the field and foreseeing the possibility of clinical applicability of the findings, pharmacogenetic concepts have evolved and are currently addressed as pharmacogenomics. This review aims to present the history of pharmacogenomics in psychiatry, to discuss the main discoveries in the field and point the future perspectives of their use in clinical practice.

Key-words: pharmacogenetics, antidepressive agents, antipsychotics agents, mood stabilizers, psychostimulants, cholinomimetics, benzodiazepines.

INTRODUÇÃO

A farmacogenética é o ramo da ciência que investiga as variantes gênicas (polimorfismos) relacionadas à resposta individual ao uso de determinada droga. Sabe-se que falhas na resposta terapêutica a determinado medicamento ou o aparecimento de efeitos colaterais podem estar relacionados a componentes genéticos do paciente.

A farmacogenética, no seu início, concentrou-se na identificação e investigação de fatores genéticos subjacentes a fenótipos clinicamente observáveis e herdados mediante um padrão de herança mendeliana, o que representa, na realidade, apenas a superfície de um complexo sistema de interações moleculares que vão resultar no efeito final da maioria das drogas em uso no momento.

Com o avanço das descobertas na área de pesquisa molecular e a possibilidade de sua aplicabilidade clínica, o conceito da farmacogenética clássica expandiu-se, passando a ser denominada, então, de farmacogenômica. Esta nova área do conhecimento ampliou o conceito inicial da farmacogenética nos seguintes tópicos: o estudo do efeito das drogas na expressão gênica; o estudo visando a descoberta de novas drogas; e, com maior apelo aos clínicos, a promessa da

aplicabilidade prática com a possibilidade de se oferecer um tratamento individualizado aos pacientes.

A seguir, apresentamos um histórico da farmacogenômica, expondo os resultados dos principais estudos na área psiquiátrica, comentando as dificuldades da pesquisa nesse campo e também discutindo o início de sua aplicabilidade na prática clínica.

HISTÓRICO

No final do século 19, o médico britânico Sir Archibald Garrod, estudando pacientes com alcaptonúria e porfiria ocasionada pela ingestão do hipnótico sulfonal, percebeu que tais doenças eram causadas por uma falha do metabolismo desses indivíduos decorrentes de sua herança genética. Ele denominou a alcaptonúria e outras doenças com características semelhantes de “Erros Inatos do Metabolismo” (*Inborn Errors of Metabolism*), sendo o primeiro pesquisador a estabelecer a conexão entre uma doença provocada por uma alteração do metabolismo e a herança genética do indivíduo. No entanto, o primeiro estudo de farmacogenética, ou seja, correlacionando a resposta de um indivíduo à exposição a uma determinada substância exógena com seu componente genético, não foi conduzido para estudar a resposta a um medicamento, mas sim para investigar um fenômeno relacionado à variabilidade na detecção do gosto da feniltiocarbamida (PTC). Tal investigação serviu de modelo para o início dos estudos em farmacogenética.¹

A farmacogenética apareceu como uma área científica distinta na década de 1950. Em 1957, Arno Motulsky, em artigo publicado no *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, intitulado *Drug reactions, enzymes and biochemical genetics*, expôs as bases genéticas dos ataques de porfiria desencadeados por barbitúricos e das reações adversas ao uso da primaquina (antimalárico) e da succinilcolina (relaxante muscular). Foi esse artigo que levou o pesquisador Friedrich Vogel a cunhar o nome farmacogenética.¹

Na década de 1970, foi descoberto o complexo enzimático do citocromo P450 e descrita a sua relação com a metabolização de vários medicamentos utilizados na prática clínica.

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 11, n. 1, p. 4-10, 2009

1 - Pesquisador do Grupo de Genética do Programa do Espectro do Transtorno Obsessivo-Compulsivo (PROTOC) do Instituto de Psiquiatria - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/IPQ-HCFMUSP

2 - Professora adjunta do Depto. de Psiquiatria - Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP

3 - Pesquisadora do Instituto de Psicologia - Universidade de São Paulo/USP

4 - Professor titular do Depto. de Psiquiatria - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/FMUSP

Recebido em 3/7/2008. Aceito para publicação em 16/10/2008.

Contato:

Quirino Cordeiro

Rua Cônego Eugênio Leite, 594 apart. 174

05414-000 São Paulo/ SP

E-mail: qcordeiro@yahoo.com

Nas últimas décadas, outras proteínas, além das relacionadas à metabolização dos medicamentos, começaram a ser relacionadas com a resposta ao uso de medicamentos, como as proteínas transportadoras, os receptores de membrana e os segundo-mensageiros intracelulares. Assim, a ampliação do escopo da farmacogenética levou à criação da farmacogenômica.

GENÉTICA DA RESPOSTA AO USO DE MEDICAMENTOS PSICOATIVOS

A) Estudos Genético-Epidemiológicos

Angst² estudou 41 pares de parentes de primeiro grau que foram tratados com imipramina. Deste montante, 38 pares (92%) apresentaram concordância para a resposta terapêutica. Pare *et al.*³ investigaram parentes de primeiro grau de 170 pacientes com depressão, que participaram de ensaios clínicos com antidepressivos. Nos 12 casos em que o paciente e seu parente receberam tratamento com o mesmo medicamento, os dois apresentaram concordância para a resposta terapêutica. Um estudo com pacientes deprimidos fazendo uso de tranilcipromina, conduzido em duas gerações de uma família com múltiplos indivíduos afetados, mostrou também concordância para a resposta terapêutica.⁴ Franchini *et al.*⁵ estudaram 45 pares de parentes de primeiro grau que estavam em tratamento com fluvoxamina e encontraram 67% de concordância para a resposta terapêutica, comparados com os 50% que seriam esperados ao acaso.

Há fortes evidências de que fatores genéticos influenciam na eficácia da profilaxia com lítio nos transtornos afetivos. Duffy *et al.*⁶ demonstraram que filhos de pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB), que respondiam bem ao lítio, tendiam a apresentar quadros que remíam com o uso deste medicamento, além de apresentarem também boa resposta ao seu uso quando da profilaxia de novos episódios afetivos. Por outro lado, filhos de pacientes maus respondedores ao lítio também apresentavam maior dificuldade de resposta ao medicamento. Outro estudo encontrou boa resposta em 67% dos parentes de bons respondedores ao lítio, comparados a 30% no grupo controle.⁷ Relata-se, também, maior prevalência de TAB em famílias de bons respondedores ao lítio,⁷ enquanto em famílias de não respondedores a prevalência de esquizofrenia tende a ser maior.⁸

Seguindo essa mesma idéia de se caracterizar clinicamente pacientes e seus familiares, abordando também a resposta ao tratamento farmacológico, um estudo realizado em nosso meio sugeriu que pacientes que apresentam transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) de início precoce tendem a exibir uma psicopatologia mais grave, com maior quantidade de familiares com o transtorno e com uma resposta terapêutica medicamentosa mais desfavorável.⁹

Os achados positivos da participação de componentes genéticos na resposta ao uso de psicofármacos e a evolução das técnicas de biologia molecular levaram à pesquisa dos genes envolvidos nesse processo.

B) Estudos genético-moleculares

Os estudos que buscam polimorfismos envolvidos na resposta ao tratamento farmacológico dos transtornos psiquiátricos incluem a verificação de diferenças entre os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos das drogas.¹⁰ Abaixo, apresentamos os principais estudos conduzidos com os medicamentos utilizados na clínica psiquiátrica.

Farmacogenômica dos antidepressivos

Os antidepressivos são metabolizados pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP), no qual existem várias isoformas de enzimas codificadas por diferentes genes. Desse modo, polimorfismos desses genes podem determinar uma enorme variabilidade na capacidade catalítica das enzimas.¹⁰

A maior parte dos estudos realizados até o momento tem procurado relacionar o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptura de serotonina (ISRS) com genótipos das isoformas CYP2D6 e CYP2C19. No entanto, até o momento não há dados claros acerca da participação desses polimorfismos na resposta terapêutica a esses antidepressivos.¹⁰

Os principais polimorfismos investigados nas pesquisas com antidepressivos são componentes do sistema de transmissão serotoninérgico, incluindo enzimas de síntese, transportadores, receptores e metabolizadores da serotonina.¹

Há evidências de que os ISRS agem bloqueando o transportador de serotonina (5HTT). Um polimorfismo que se localiza na região promotora do gene 5HTT consiste na presença ou ausência de 44 pares de bases, produzindo um alelo longo (L=*long*) e um curto (S=*short*).

O alelo L resulta em um aumento de atividade de transcrição do gene duas vezes maior que a do alelo S. Vários trabalhos têm demonstrado associação do alelo S com pior resposta ao tratamento com ISRS.¹ O alelo S também foi associado à ciclagem para mania em pacientes com TAB em uso de antidepressivos serotoninérgicos.¹¹ Pacientes homocigotos apresentaram mais fases de mania desencadeadas pelo medicamento. Uma vez confirmados tais achados, o alelo S pode configurar-se como um fator preditor de resposta anormal ao uso de antidepressivos, pelo menos aqueles de perfil serotoninérgico.¹¹

Outro candidato relacionado com a resposta aos ISRS é o gene que codifica a triptofano-hidroxilase, uma enzima que limita a síntese de serotonina. Dois estudos mostraram associação da variante A779C (um potencial sítio de ligação de fatores de transcrição) com a resposta terapêutica aos ISRS.

Serreti *et al.*¹² relacionaram o genótipo AA com má resposta à fluvoxamina em uma amostra de 73 pacientes com TAB e 144 com depressão unipolar. Em outro estudo, relacionaram também os genótipos AA e AC com má resposta à paroxetina em uma amostra com 34 pacientes com TAB e 87 com depressão unipolar.¹²

Estudos de farmacogenômica com antidepressivos para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos ainda são incipientes. Para o tratamento do TOC, por exemplo, há estudos realizados com ISRS, porém, com resultados negativos até o momento,¹³ incluindo um estudo do nosso grupo, no qual se usou a clomipramina.¹⁴

Farmacogenômica dos antipsicóticos

Arranz *et al.*¹⁵ encontraram associação entre o polimorfismo T102C (troca da base nitrogenada timina por citosina no códon 102 do gene) do gene do receptor de serotonina subtipo 2 (5HT2A) e a resposta terapêutica à clozapina. A associação ocorreu entre o alelo 102C e ausência de resposta ao medicamento em uma amostra de 149 pacientes com esquizofrenia. Uma metanálise posterior confirmou tais achados.¹⁶

Outro estudo com tal polimorfismo e a resposta terapêutica à risperidona também apontou para associação entre resposta terapêutica e o marcador T102C do 5HT2A.¹⁷

Outros polimorfismos de genes do sistema serotoninérgico também têm sido estudados em relação à resposta terapêutica à clozapina, especialmente os genes dos receptores subtipos 5HT2C, 5HT6, 5HT7, além do 5HTT. Todos, até o momento, tiveram resultados negativos.¹⁸

A clozapina também apresenta como mecanismo de ação um papel antagonista dopaminérgico, principalmente em relação ao receptor de dopamina subtipo 4 (DRD4). Um polimorfismo do DRD4 envolvido na afinidade de ligação à clozapina foi investigado, sem comprovação de associação.¹⁸

O DRD2 é outro receptor de dopamina muito investigado, dada a grande afinidade que os antipsicóticos, especialmente os típicos, apresentam por ele.

Suzuki *et al.*¹⁹ investigaram a relação entre a resposta terapêutica ao nemonapride, um antagonista seletivo de receptores de dopamina, e a variante *TaqIA* do gene do DRD2. Observaram que os pacientes que apresentavam um ou dois alelos A1 apresentavam boa resposta terapêutica. Schäfer *et al.*²⁰ examinaram a mesma variante, agora em relação ao uso de haloperidol, e observaram que pacientes homozigotos A2/A2 apresentaram má resposta terapêutica. Da mesma forma, outro estudo mostrou associação entre o genótipo A2/A2 do polimorfismo *TaqIA* do gene do DRD2 e falha na resposta à risperidona.²¹ O DRD3 também tem sido investigado em relação à resposta a antipsicóticos típicos e atípicos, inclusive no Brasil,²² porém, com resultados inconclusivos.

Estudos também têm sido conduzidos com o objetivo de investigar os efeitos colaterais decorrentes do uso de antipsicóticos, especialmente a discinesia tardia (DT) e o ganho de peso.

Como a DT acomete uma porcentagem significativa de pacientes em uso de antipsicóticos típicos (20% - 25%), descobrir fatores de risco é importante para prevenir o seu aparecimento.²³ Foi sugerido um componente familiar como fator de predisposição para o aparecimento da DT.²⁴ Parentes de pacientes com DT que nunca tomaram antipsicóticos apresentam uma prevalência maior de alterações de movimentos.²⁴ Como os antipsicóticos típicos apresentam sua ação através do bloqueio de receptores cerebrais dopaminérgicos, principalmente DRD2 e DRD3, os genes que os codificam têm sido alvo de vários estudos sobre fatores de risco para a DT. Os principais polimorfismos do gene do DRD2 têm sido investigados, mas os resultados não têm indicado associação entre esse gene e a DT.¹⁸

Vários trabalhos independentes têm apontado para o envolvimento do polimorfismo que promove uma substituição do aminoácido serina por glicina na posição 9 (Ser-9-Gly) do gene do receptor DRD3 como fator de risco para DT. Uma metanálise recente mostrou que o polimorfismo Gly-9 é fator de risco para o aparecimento de DT.²⁵ Esta tem sido uma das evidências mais importantes de associação entre variantes gênicas e a resposta ao uso de psicofármacos.

O sistema serotoninérgico também tem sido investigado em pacientes com DT. Um estudo multicêntrico recente mostrou associação entre haplótipos dos polimorfismos T102C e His452Tyr do gene do 5HT2A e DT.²⁶

As enzimas do complexo do citocromo P450 metabolizam os antipsicóticos. Assim, polimorfismos de genes desse complexo enzimático podem estar relacionados ao aparecimento de efeitos colaterais com o seu uso. Uma metanálise recente mostrou associação entre a presença de alelos que codificam a isoforma CYP2D6 com baixa atividade enzimática (provavelmente responsáveis por um maior nível sérico circulante de antipsicóticos) e DT.²⁷

Por sua vez, a isoforma CYP1A2 é uma das principais responsáveis pela estabilização do nível sérico de grande parte dos antipsicóticos. Assim, Basile *et al.*²⁸ estudaram a combinação de variantes do gene do DRD3 e do CYP1A2. Os pacientes que tinham o genótipo Gly/Gly do gene do DRD3 e o genótipo C/C do gene do CYP1A2 possuíam maior chance de apresentar DT. Este é um resultado interessante de possível interação entre genes levando a uma alteração clínica.

Outro efeito colateral que tem sido investigado é o ganho de peso relacionado ao uso de antipsicóticos. Genes de sistemas envolvidos no controle do apetite têm sido estudados, como, por exemplo, genes de substâncias agonistas do receptor 5HT2C, que levam à redução do apetite. Como alguns antipsicóticos são antagonistas do 5HT2C, poderiam levar ao aumento do apetite. Um trabalho encontrou associação entre uma variante na região promotora do gene do 5HT2C com aumento de peso em pacientes em uso de risperidona ou clorpromazina.²⁹ No entanto, outra investigação com clozapina não conseguiu reproduzir esse achado.³⁰

O sistema histamínico também está relacionado ao controle do peso. Wirshing *et al.*³¹ conduziram um trabalho com clozapina, olanzapina, risperidona e sertindole e demonstraram que quanto maior a afinidade pelo receptor H1 maior a chance de ganho de peso, o que direciona o interesse para polimorfismos localizados no gene desse receptor.

Farmacogenômica dos estabilizadores do humor

O lítio tem sido o principal estabilizador do humor investigado por meio de estudos em farmacogenômica. Os genes candidatos naturais são aqueles que codificam enzimas e proteínas associadas ao mecanismo de ação da droga.

Adotando a estratégia de avaliar genes candidatos, polimorfismos genéticos do 5HTT, das enzimas triptofano hidroxilase (TPH) e monoaminoxidase-A, de receptores pós-sinápticos gabaérgicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, inositol polifosfatase 1-fosfato (INPP1), e fosfolipase C-gamma 1 (PLCG1) foram investigados quanto a sua associação com a resposta à litoterapia. Dentre essas, a 5HTT, TPH e PLCG1 mostraram alguma associação com a resposta clínica.^{32,33,34,35,36}

O polimorfismo L/S da região promotora do gene codificador do 5HTT tem sido investigado para vários transtornos, com resultados interessantes para susceptibilidade ao TAB, em metanálise conduzida por grupo brasileiro.³⁷

Um dos possíveis sítios de ação do lítio é o 5HTT. De todos os estudos de associação de resposta terapêutica ao lítio, a mais forte associação ocorre com variantes do promotor do gene do transportador de serotonina (5HTTLPR), cujo alelo S associa-se com pior resposta independentemente de idade, sexo, idade de início e duração do tratamento.³⁶

A enzima triptofano hidroxilase (TPH) representa um fator limitante na síntese de serotonina. Serretti *et al.*³⁸ investigaram o polimorfismo A218C em pacientes com boa resposta ao lítio e observaram que portadores da variante mais rara (alelo A) tendiam a apresentar pior resposta terapêutica.

Outro estudo investigou o polimorfismo C973A do gene codificador do INPP139, que atua no ciclo do inositol e é inibido pelo lítio. O polimorfismo estudado mostrou uma associação com a resposta em um grupo de nove pacientes respondedores ao lítio. Estudo brasileiro recente investigou polimorfismos de vários genes que codificam proteínas participantes no mecanismo de ação do lítio (5HTT, INPP1, glicogênio sintetase quinase-3beta, fator neurotrófico derivado do cérebro e proteína ativadora 2-

beta) na profilaxia de alterações afetivas em pacientes com TAB, descrevendo resultados negativos.⁴⁰

Outro estudo, que comparou diferenças na resposta ao lítio e à lamotrigina, mostrou resultados interessantes quanto ao curso do TAB, co-morbidade e história familiar.⁴¹ Quanto ao curso do transtorno, os respondedores ao lítio tinham fases episódicas, enquanto os respondedores à lamotrigina apresentavam mais episódios de ciclagem rápida. Os respondedores à lamotrigina tinham mais co-morbidade psiquiátrica, em especial com transtorno do pânico e abuso de substâncias. Em relação à história familiar, os respondedores ao lítio tinham história familiar de TAB mais importante, enquanto os respondedores à lamotrigina apresentavam maior prevalência de quadros de transtorno esquizoafetivo, depressão e transtorno do pânico entre os seus familiares. Tais informações sugerem que a resposta a determinada droga pode estar relacionada a subtipos de determinado transtorno, sendo o componente genético-familiar um dos que caracterizariam esses subtipos, como já discutido acima.

Farmacogenômica dos psicoestimulantes

Parte expressiva dos estudos com TDAH tem-se concentrado na resposta ao metilfenidato, com a maioria investigando polimorfismos do gene do DAT1, incluindo estudo brasileiro que encontrou associação entre homozigose do alelo 10 do polimorfismo VNTR (repetições de 480pb) e TDAH em crianças. Tal predileção deve-se ao fato do metilfenidato exercer sua ação por meio de bloqueio do DAT1,⁴² e também pelo fato de muitos trabalhos terem encontrado associação entre polimorfismos do gene do DAT1 e TDAH,⁴² apesar de metanálise recente não confirmar tais achados.⁴³ Assim, os resultados dos estudos com tal gene ainda são inconclusivos. Além do gene do DAT1, outros genes também vêm sendo investigados, porém, sendo poucos deles de outro sistema de neurotransmissão que não o dopaminérgico, como, por exemplo, o gene do adrenoceptor alfa2A (ADRA2A), que tem apresentado alguns resultados positivos que ainda precisam ser confirmados.⁴⁴

Farmacogenômica dos colinomiméticos

Apesar de amplamente investigados, ainda não se descobriu qualquer relação entre polimorfismos do gene da apolipoproteína E (ApoE) e a resposta ao tratamento na doença de Alzheimer (DA). No entanto, resultados interessantes têm sido observados no estudo de efeitos colaterais no tratamento da DA. As glutatona-S-transferases (GST) são enzimas parcialmente responsáveis pelo metabolismo da tacrina⁴⁵ e apresentam duas isoenzimas (M1 e T1). Um estudo conduzido com 141 pacientes com DA em uso de tacrina encontrou associação entre a combinação de alelos das duas isoenzimas GST e hepatotoxicidade. Do total de pacientes, 18 não apresentavam atividade enzimática de nenhuma das isoenzimas das GST, sendo que 13 deles apresentaram elevação da enzima hepática alanina metiltransferase (ALT) três vezes maior que o normal na vigência do uso de tacrina, mostrando o grau de toxicidade hepática.⁴⁵

Farmacogenômica dos benzodiazepínicos

O polimorfismo Pro385Ser (1236C>T) no gene do receptor GABA-A alfa 6 foi associado com maior sensibilidade ao diazepam.⁴⁶ Em situações de inibição e indução metabólica, o polimorfismo do gene do CYP3A5 provocou alteração da resposta ao oxazepam.⁴⁷

Um polimorfismo do gene do CYP3A5 provocou alteração farmacocinética do midazolam intravenoso em situações de indução e inibição metabólica,⁴⁸ e polimorfismos dos genes dos CYP3A4 e CYP3A5 estiveram associados a alterações do seu clearance.⁴⁹ Em um estudo com etizolam, polimorfismos do gene do CYP2C19 associaram-se com alteração da sua farmacocinética.⁵⁰

DISCUSSÃO

Desenvolvimento de novos medicamentos

Além da premissa da individualização terapêutica na prática clínica, com o uso de drogas mais adequadas para cada paciente, tanto do ponto de vista de eficácia como no de efeitos colaterais, a farmacogenômica também tem como objetivo o desenvolvimento de novos medicamentos. O *Food and Drug Administration* (FDA), nos Estados Unidos, por exemplo, já vem examinando informações da farmacogenômica para o desenvolvimento de novas drogas em psiquiatria.⁵¹

A atomoxetina, droga usada no tratamento do TDAH, teve o seu desenvolvimento impulsionado pela farmacogenômica. Tal medicamento inibe a ação de enzimas do citocromo P450 (CYP), em especial da CYP2D6 e CYP3A4.⁵² Tal fato é importante para a segurança no uso desse medicamento, já que 5% - 10% dos caucasianos e 0% - 19% dos afro-descendentes apresentam polimorfismos do CYP2D6 que levam a uma metabolização lenta da droga, o que pode levar ao seu aumento nos níveis plasmáticos e consequente intoxicação. Assim, durante os testes clínicos com a atomoxetina, os indivíduos eram genotipados para os polimorfismos do CYP2D6 para o ajuste da dose nos metabolizadores lentos.⁵³

Novas drogas para o tratamento da DA também podem começar a ser investigadas a partir de estudos em farmacogenômica. Devido ao fato da hipótese inflamatória na DA ter ganhado força a partir de resultados de estudos neuropatológicos, epidemiológicos e com cobaias transgênicas,⁵⁴ e depois da descoberta de que polimorfismos da região promotora do gene da 5-lipoxigenase (ALOX5) estão relacionados com a resposta terapêutica em pacientes com asma,⁵⁵ aumentou o interesse em se buscar possíveis abordagens preventivas contra a DA, a partir de drogas que agissem nessa via antiinflamatória. Indivíduos que apresentassem importante história familiar de DA, portadores do alelo 4 da apolipoproteína E (ApoE), que é fator de risco para DA, e que apresentassem determinados polimorfismos na região promotora do gene da ALOX5 constituiriam a população-alvo para esse tipo de investigação.

Desafios para a pesquisa em farmacogenômica em psiquiatria

As futuras pesquisas na área da farmacogenômica envolverão uma série de desafios. Em dois editoriais recentes publicados na *Revista Molecular Psychiatry*, Licinio e Wong^{56,57} apontam e discutem os principais pontos desse tópico, como veremos a seguir.

Algumas questões relativas ao aspecto clínico dos trabalhos em farmacogenômica precisam ser equacionadas. Primeiro, qual seria a maneira mais adequada de se medir a resposta clínica? A medida deve ser categorial, comparando-se respondedores com não-respondedores, ou contínua, comparando-se a mudança na pontuação em escalas de avaliação psicopatológica? Ou ainda, quais instrumentos devem ser usados para a aferição de resposta clínica?

Outro ponto importante é o que diz respeito à adequada caracterização fenotípica das amostras estudadas. Por exemplo, um estudo de farmacogenômica em depressão, no qual se inclui um paciente com depressão crônica, múltiplos episódios e história familiar do transtorno, e outro paciente com três semanas apresentando depressão e sem história familiar do transtorno. Ambos os pacientes apresentariam critérios para depressão maior de acordo com o DSM-IV, porém, talvez eles não tenham mesmo transtorno.

Qual seria o melhor desenho de estudo para integrar a clínica e a análise farmacogenética? Os estudos duplo-cegos, prospectivos, controlados com placebo, com amostra grande de pacientes, e empregando medicamentos já utilizados no mercado, tendem a ser a primeira escolha, já que em termos de saúde pública seria mais interessante o estudo de medicamentos amplamente utilizados pelos pacientes.

No entanto, o financiamento para pesquisas com esse perfil é difícil, devido ao seu custo elevado. Empresas de biotecnologia podem ser fontes interessadas no financiamento de projetos nesta área, com a perspectiva da produção e comercialização futura de testes genéticos na área. Fontes governamentais de fomento à pesquisa são outra alternativa.

Protocolos que levem em conta a aderência do paciente ao tratamento também são importantes, uma vez que o que se pretende estudar é o efeito do medicamento em relação ao componente genético do indivíduo, sendo para isso importante que ele esteja usando adequadamente o medicamento. Esse aspecto merece uma preocupação maior quando se trata de pacientes com transtornos mentais, por vezes bastante graves.

O efeito placebo nos trabalhos de farmacogenômica também é de grande importância, já que o que se pretende é avaliar a ação direta da droga no organismo do indivíduo, independente dos aspectos de fundo psicológico, como deve acontecer no efeito placebo. Por outro lado, uma questão importante que se coloca é se seria ético o uso de grupo placebo em trabalhos com drogas já sabidamente eficazes. Uma questão não abordada em tais editoriais, mas que é de grande importância para os estudos de farmacogenômica em psiquiatria, é aquela relativa à diminuição da resposta terapêutica que se observa com o uso de alguns medicamentos no longo-prazo.⁵⁸ Embora a maior parte dos pacientes com transtornos psiquiátricos apresente curso crônico, a maioria dos estudos de farmacogenômica tem sido conduzida com amostras tratadas por períodos curtos de tempo. Assim, estudos com pacientes tratados no longo prazo não são importantes só para a aplicabilidade dos achados em pesquisa na prática clínica como também para ajudar a compreender melhor esse fenômeno de diminuição da resposta ao longo do tratamento. Assim, por vezes, pode haver um distanciamento muito grande entre os pacientes que participam dos projetos de pesquisa e aqueles da “vida real”, sendo que muitos desses últimos, por exemplo, fazem uso de múltiplas drogas, levantando mais um aspecto a ser considerado.

Farmacogenômica na prática clínica em psiquiatria

A partir do impacto da farmacogenômica em outros campos da medicina, como na oncologia, na qual, por exemplo, há evidência da eficácia do trastuzumab no tratamento para câncer metastático de mama, no qual as células tumorais apresentam uma expressão elevada da proteína HER2, outras áreas, como a psiquiatria, passaram a trabalhar com a perspectiva real da utilização de informações advindas das

pesquisas da farmacogenômica na prática clínica.

O FDA aprovou em janeiro de 2005, para uso nos Estados Unidos, o primeiro teste de farmacogenômica para a prática clínica em psiquiatria.⁵⁹ Tal teste investiga polimorfismos de dois genes, sendo 27 alelos do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e três alelos do citocromo P450 2C19 (CYP2C19). O CYP2D6 é importante para o metabolismo de antidepressivos tricíclicos, venlafaxina, antipsicóticos típicos e risperidona. O CYP2C19, por sua vez, é importante na metabolização de drogas como antidepressivos tricíclicos, citalopram, escitalopram e sertralina. Assim, como o CYP2D6 metaboliza uma grande quantidade de medicamentos psiquiátricos, a psiquiatria foi a primeira área da medicina a começar a utilizar testes genéticos na prática clínica, a partir de diretrizes elaboradas para o auxílio dos clínicos.⁶⁰

Desse modo, os testes de farmacogenômica permitem que psiquiatras e pacientes decidam pelo uso ou não de determinado medicamento, ou pelo seu uso em uma dose maior ou menor, o que é chamado de *safety pharmacogenomics* (farmacogenômica de segurança).

A próxima etapa dos testes em farmacogenética é permitir ao clínico e ao paciente decidirem sobre qual o melhor medicamento a ser utilizado, o que se chama *efficacy pharmacogenomics* (farmacogenômica de eficácia). Porém, como o uso desses testes ainda é incipiente, não há como avaliar, por enquanto, seus resultados práticos.

CONCLUSÕES

Esta revisão procurou abordar aspectos gerais dos estudos de farmacogenômica em psiquiatria disponíveis na literatura nacional e internacional, descrevendo as principais evidências e considerando possíveis desdobramentos das pesquisas na área. Por exemplo, a farmacogenômica pode auxiliar na diminuição de efeitos colaterais potencialmente graves relacionados a drogas psicoativas. Outra possível contribuição da farmacogenômica para a psiquiatria seria auxiliar na melhor definição dos subtipos de transtornos mentais, de acordo com sua resposta terapêutica. Clinicamente, um subtipo sindrômico pode apresentar uma resposta melhor à determinada classe de drogas, quando comparado a outro subtipo. Como exemplo, observa-se vários clusters sintomáticos dentro do TAB. Sabe-se que algumas formas respondem melhor a anticonvulsivantes que ao lítio. Neste caso, os estudos de farmacogenômica poderão auxiliar na obtenção de perfis de distribuição dos polimorfismos que se associam a cada subtipo clínico.

Dando início à aplicação da farmacogenômica na prática clínica psiquiátrica, o primeiro teste foi lançado nos Estados Unidos. No entanto, vale ressaltar que sua utilização ainda é muito recente e restrita, sendo necessária uma maior experiência para avaliar seu verdadeiro papel na prática clínica. Com o tempo, espera-se que esses testes sejam seguros, com boa predição de resposta e adequada relação custo-efetividade.

REFERÊNCIAS

1. Michelon L, Cordeiro Q, Vallada H. Genética em psicofarmacologia. In: Oliveira IR, Sena EP, editores. Manual de psicofarmacologia clínica. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2006. p. 110-7.
2. Angst J. Antidepressiver effekt und genetische faktoren. *Arzneimittelforschung*. 1964; 14:496-500.

3. Pare CM, Rees L, Sainsbury MJ. Differentiation of two genetically specific types of depression by the response to anti-depressants. *Lancet*. 1962; 2(7270):1340-3.
4. O'Reilly RL, Bogue L, Singh SM. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multi-case family with affective disorder. *Biol Psychiatry*. 1994; 36(7):467-71.
5. Franchini L, Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *J Psychiatr Res*. 1998; 32(5):255-9.
6. Duffy A, Alda M, Kutcher S, Fusee C, Grof P. Psychiatric symptoms and syndromes among adolescent children of parents with lithium-responsive or lithium-nonresponsive bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1998; 155(3):431-3.
7. Grof P, Robbins W, Alda M, Berghoefter A, Vojtechovsky M, Nilsson A, et al. Protective effect of pregnancy in women with lithium responsive bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000; 61(1-2):31-9.
8. Alda M. Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 1999; 24(2):154-8.
9. Miguel EC, Leckman JF, Rauch S, do Rosario-Campos MC, Hounie AG, Mercadante MT, et al. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(3):258-75.
10. Veenstra-VanderWeele J, Anderson GM, Cook EH Jr. Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol*. 2000; 410(2-3):165-81.
11. Mundo E, Walker M, Cate T, Macciardi F, Kennedy JL. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58(6):539-44.
12. Serretti A, Zanardi R, Rossini D, Cusin C, Lilli R, Smeraldi E. Influence of tryptophan hydroxylase and serotonin transporter genes on fluvoxamine antidepressant activity. *Mol Psychiatry*. 2001; 6(5):586-92.
13. McDougle CJ, Epperson CN, Price LH, Gelernter J. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(3):270-3.
14. Cordeiro Q, Miguita K, Shavitt R, Miguel E, Vallada H. Effects of polymorphisms of the serotonergic, dopaminergic and noradrenergic systems on clomipramine efficacy in the obsessive-compulsive disorder treatment. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005; 27:40.
15. Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet*. 1995; 346(8970):281-2.
16. Arranz MJ, Munro J, Sham P, Kirov G, Murray RM, Collier DA, et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res*. 1998; 32(2):93-9.
17. Lane HY, Chang YC, Chiu CC, Chen ML, Hsieh MH, Chang WH. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(9):1593-5.
18. Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(5):780-96.
19. Suzuki A, Mihara K, Kondo T, Tanaka O, Nagashima U, Otani K, et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics*. 2000; 10(4):335-41.
20. Schäfer M, Rujescu D, Giegling I, Guntermann A, Erfurth A, Bondy B, et al. Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D2 receptor gene. *Am J Psychiatry*. 2001; 158(5):802-4.
21. Mata I, Arranz MJ, Lai T. The serotonergic system influences individual's response to risperidone. *Am J Med Genet*. 2002; 114:728.
22. Cordeiro Q, Miguita K, Miracca E, Elkis H, Vallada H. Investigation of possible association between Ser9Gly polymorphism of the D3 dopaminergic receptor gene and response to typical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Sao Paulo Med J*. 2006; 124(3):165-7.
23. Sachdev PS. Neuroleptic-induced movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am*. 2005; 28(1):255-74.
24. Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T, et al. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*. 2001; 104(5):375-9.
25. Bakker PR, van Harten PN, van Os J. Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophr Res*. 2006; 83(2-3):185-92.
26. Lerer B, Segman RH, Tan EC, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, et al. Combined analysis of 635 patients confirms an age-related association of the serotonin 2A receptor gene with tardive dyskinesia and specificity for the non-orofacial subtype. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005; 8(3):411-25.
27. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, Ioannidis JP. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(3):151-8.
28. Basile VS, Ozdemir V, Masellis M, Walker ML, Meltzer HY, Lieberman JA, et al. A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2000; 5(4):410-7.
29. Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet*. 2002; 359(9323):2086-7.
30. Basile VS, Masellis M, De Luca V, Meltzer HY, Kennedy JL. 759 C/T genetic variation of 5HT(2C) receptor and clozapine-induced weight gain. *Lancet*. 2002; 360(9347):1790-1.
31. Wirshing DA, Wirshing WC, Kysar L, Berisford MA, Goldstein D, Pashdag J, et al. Novel antipsychotics: comparison of weight gain liabilities. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60(6):358-63.
32. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, et al. Evidence for a role of phospholipase C-gamma1 in the pathogenesis of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 1998; 3(6):534-8.
33. Turecki G, Grof P, Cavazzoni P, Duffy A, Grof E, Ahrens B, et al. MAOA: association and linkage studies with lithium responsive bipolar disorder. *Psychiatr Genet*. 1999; 9(1):13-6.
34. Del Zompo M, Ardaur R, Palmas MA, Bocchetta A, Reina A, Piccardi MP. Lithium response: association study with two candidate genes. *Mol Psychiatry*. 1999; 4:66-7.
35. Lovlie R, Berle JO, Stordal E, Steen VM. The phospholipase C-gamma1 gene (PLCG1) and lithium-responsive bipolar disorder: re-examination of an intronic dinucleotide repeat polymorphism. *Psychiatr Genet*. 2001; 11(1):41-3.
36. Serretti A, Lilli R, Mandelli L, Lorenzi C, Smeraldi E. Serotonin transporter gene associated with lithium prophylaxis in mood disorders. *Pharmacogenomics J*. 2001; 1(1):71-7.
37. Cho HJ, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Michelon L, Sham P, Vallada H, et al. Population-based and family-based studies on the serotonin transporter gene polymorphisms and bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry*. 2005; 10(8):771-81.
38. Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Tryptophan Hydroxylase gene and response to lithium prophylaxis in mood disorders. *J Psychiatr Res*. 1999; 33(5):371-7.
39. Steen VM, Lovlie R, Osher Y, Belmaker RH, Berle JO, Gulbrandsen AK. The polymorphic inositol polyphosphate 1-phosphatase gene as a candidate for pharmacogenetic prediction of lithium responsive manic-depressive illness. *Pharmacogenetics*. 1998; 8(3):259-68.
40. Michelon L, Meira-Lima I, Cordeiro Q, Miguita K, Breen G, Collier D, et al. Association study of the INPP1, 5HTT,

- BDNF, AP-2beta and GSK-3beta GENE variants and retrospectively scored response to lithium prophylaxis in bipolar disorder. *Neurosci Lett.* 2006; 403(3):288-93.
41. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A, MacDougall M, Munro A, Slaney C, et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disord.* 2003; 5(2):110-4.
 42. McGough JJ. Attention-deficit/hyperactivity disorder pharmacogenomics. *Biol Psychiatry.* 2005; 57(11):1367-73.
 43. Li D, Sham PC, Owen MJ, He L. Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Hum Mol Genet.* 2006; 15(14):2276-84.
 44. Roman T, Polanczyk GV, Zeni C, Genro JP, Rohde LA, Hutz MH. Further evidence of the involvement of alpha-2A-adrenergic receptor gene (ADRA2A) in inattentive dimensional scores of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry.* 2006; 11(1):8-10.
 45. Simon T, Becquemont L, Mary-Krause M, de Waziers I, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P. Combined glutathione-S-transferase M1 and T1 genetic polymorphism and tacrine hepatotoxicity. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 67(4):432-7.
 46. Iwata N, Cowley DS, Radel M, Roy-Byrne PP, Goldman D. Relationship between a GABAA alpha 6 Pro385Ser substitution and benzodiazepine sensitivity. *Am J Psychiatry.* 1999; 156(9):1447-9.
 47. Court MH, Hao Q, Krishnaswamy S, Bekaii-Saab T, Al-Rohaimi A, von Moltke LL, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B15 pharmacogenetics: UGT2B15 D85Y genotype and gender are major determinants of oxazepam glucuronidation by human liver. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004; 310(2):656-65.
 48. Yu KS, Cho JY, Jang IJ, Hong KS, Chung JY, Kim JR, et al. Effect of the CYP3A5 genotype on the pharmacokinetics of intravenous midazolam during inhibited and induced metabolic states. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76(2):104-12.
 49. He P, Court MH, Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77(5):373-87.
 50. Fukasawa T, Yasui-Furukori N, Suzuki A, Inoue Y, Tateishi T, Otani K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of etizolam are influenced by polymorphic CYP2C19 activity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005; 61(11):791-5.
 51. Licinio J. New directions for 2006. *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(1):1.
 52. Sauer JM, Ring BJ, Witcher JW. Clinical pharmacokinetics of atomoxetine. *Clin Pharmacokinet.* 2005; 44(6):571-90.
 53. Wernicke JF, Kratochvil CJ. Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63(12):50-5.
 54. McGeer PL, McGeer EG. NSAIDs and Alzheimer disease: Epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiol Aging.* 2007; 28(5):639-47.
 55. Drazen JM, Yandava CN, Dubé L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet.* 1999; 22(2):168-70.
 56. Licinio J, Wong ML. Pharmacogenomics in psychiatry: clinical issues to be considered. *Mol Psychiatry.* 2005; 10(7):615.
 57. Licinio J, Wong ML. Pharmacogenomics in psychiatry: genomic considerations. *Mol Psychiatry.* 2005; 10(8):713.
 58. Charach A, Ickowicz A, Schachar R. Stimulant treatment over five years: adherence, effectiveness, and adverse effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004; 43(5):559-67.
 59. Jain KK. Applications of AmpliChip CYP450. *Mol Diagn.* 2005; 9(3):119-27.
 60. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics.* 2006; 47(1):75-85.

VIDA MODERNA

“Therefore, the root cause of heart disease is not biology but is sociology”.

Salim Yusuf (McMaster University,
Ontário, Canadá)