

FARMACOGENÔMICA E TRANSTORNOS AFETIVOS: ORIGENS, FUNDAMENTOS E APLICABILIDADE CLÍNICA

Resumo

A possibilidade de um tratamento personalizado (a adaptação das terapias com base no perfil genético de cada paciente) é um dos aspectos promissores da farmacoterapia dos transtornos afetivos. A identificação da relação entre genótipo e resposta a antidepressivos, incluindo tanto o efeito terapêutico como o perfil de efeitos adversos, pode vir a alterar profundamente a prática médica. No presente artigo de atualização, procuramos rever os fundamentos desse campo de pesquisa chamado de farmacogenética ou farmacogenômica aplicado aos transtornos afetivos, partindo dos fundamentos genéticos dos transtornos afetivos, passando pelo conhecimento atual a respeito dos genes associados à resposta a antidepressivos, e sinalizando possíveis razões para os achados ainda inconsistentes dos estudos nesse campo.

Palavras-chave: transtornos afetivos, farmacogenética, farmacogenômica.

A farmacoterapia é um tratamento eficaz para os transtornos afetivos, e desde a descoberta do primeiro antidepressivo (AD), a imipramina, um número crescente de ADs está em uso clínico. Embora os ADs sejam o tratamento mais eficaz para os transtornos afetivos, ainda há a necessidade de uma melhora substancial. Uma resposta adequada ao tratamento, ou seja, remissão completa, com um único AD só é observada em cerca de 30% dos pacientes, utilizando-se doses suficientemente altas e por até seis semanas. (1) Até 30% dos pacientes não apresentam sequer resposta clínica. Além disso, uma parcela dos pacientes desenvolve efeitos adversos induzidos pelos medicamentos, que vão do incômodo ao potencialmente letal e, quando há uma resposta eficaz, ela pode surgir apenas semanas após o início do tratamento. Assim, o período no qual o médico determina a ineficácia de um tratamento específico e considera alternativas terapêuticas pode ser bastante demorado. (2)

A variação na resposta clínica individual ao tratamento com psicofármacos é um ponto crítico no manejo dos pacientes com

transtornos mentais graves. Ainda não é possível prever a resposta clínica de um paciente a um AD específico e a escolha do tratamento é governada pela experiência do médico. Um importante fator a guiar a escolha de um AD é a ocorrência de efeitos colaterais, dos quais alguns podem ser desejados, como o aumento do sono, e outros podem ser indesejados, como o ganho ponderal. Pelo menos 10% dos pacientes não respondem a múltiplos ensaios terapêuticos, e a recaída é regra e não exceção.

É uma observação clínica comum o fato de haver um padrão de resposta a ADs similar em familiares, o que reforça o papel da variação genética na resposta aos ADs, embora o grau dessa herança genética ainda seja desconhecido. (3,4) Essa informação acerca do padrão de resposta em familiares é utilizada por muitos clínicos na escolha de um AD para um paciente.

A genética e a psiquiatria

A ideia de que existe um componente hereditário nas doenças mentais é antiga, mas a genética psiquiátrica, como a genética de modo geral, só surgiu como um ramo da ciência no início do século XX. (5) A primeira abordagem científica do estudo da herança de comportamentos é creditada a Francis Galton, na segunda metade do século XIX. Estimulado pela teoria da seleção natural proposta por seu primo Charles Darwin, Galton estudou a influência hereditária sobre o comportamento, realizou estudos de famílias e publicou o influente livro *Hereditary Genius*, (6) sobre homens de alta capacidade e suas famílias, em 1869. Embora a publicação das leis da hereditariedade de Mendel tenha ocorrido três anos antes, Galton, assim como a maioria dos biólogos de seu tempo, desconhecia o trabalho de Mendel. Os escritos de Mendel e a veracidade de suas leis foram “redescobertos” mais de 30 anos depois, em 1900, e logo reconhecidos como fundamentais para explicar os padrões da hereditariedade. No entanto, Mendel estudou características dicotômicas (presente/ausente), enquanto o trabalho de Galton enfatizava o fato de que os seres humanos diferem en-



VITOR DE MELLO NETTO

Médico psiquiatra. Professor Assistente da Universidade do Oeste de Santa Catarina e da Universidade Comunitária da Região de Chapecó.

tre si em traços quantitativos como altura, peso ou capacidade intelectual. Consequentemente, muitos biólogos questionaram se as leis mendelianas teriam alguma relevância geral, até que o estatístico Ronald Fisher demonstrou que a herança de variação contínua pode ser prontamente explicada pelos efeitos combinados de múltiplos genes, cada um deles herdado de forma mendeliana. (5)

A descoberta de uma base teórica para a herança genética, coincidindo com o desenvolvimento de um sistema de classificação das principais doenças mentais sob influência do trabalho de Emil Kraepelin em Heidelberg, permitiu o início da genética psiquiátrica. Kraepelin mudou-se para Munique em 1904, onde estabeleceu o primeiro instituto de pesquisa em psiquiatria. Ali, pesquisadores como Bruno Schultz, Ernst Rudin e Hans Luxemburger desenvolveram pesquisas em genética psiquiátrica ao longo dos anos 1920 e 1930. Com a ascensão do nazismo e a introdução de leis baseadas na eugenia, como esterilização compulsória e o extermínio de indivíduos que supostamente sofriam de doenças hereditárias, a genética psiquiátrica esteve associada às maiores atrocidades cometidas pelo regime de Adolf Hitler. Luxemburger e Schultz se opuseram às políticas eugênicas, tanto do ponto de vista moral como científico, e Luxemburger foi banido da Universidade. Rudin, por sua vez, apoiou as políticas nazistas e tornou-se uma eminência médica sob o regime de Hitler.

Após o fim da segunda guerra mundial, a pesquisa em genética psiquiátrica praticamente cessou na Alemanha. No entanto, ela continuou a progredir, embora em pequena escala, no restante da Europa. Nos Estados Unidos, a pesquisa nesse campo não foi interrompida, e seu destaque foi Franz Kallmann, psiquiatra nascido na Alemanha e que trabalhou em Munique, onde foi aluno de Rudin. Judeu, migrou para os Estados Unidos em 1936, onde desenvolveu estudos de família e de gêmeos para uma variedade de traços e distúrbios.

Ao final dos anos 1960, os dados dos estudos de famílias e de gêmeos acerca da esquizofrenia começavam a evidenciar um componente genético. Apesar das evidências, a genética psiquiátrica manteve-se impopular até os anos 1970, quando passou a haver um interesse crescente na psiquiatria biológica tanto na Europa como nos Estados Unidos. Esse fato, combinado com o impacto da “nova genética” do DNA recombinante, levou a genética psiquiátrica novamente para um campo de destaque na pesquisa dos transtornos mentais. Ao mesmo tempo, os últimos anos do século XX e estes primeiros 12 anos do século XXI têm visto um aumento dramático no interesse público em tudo que é genético ou possivelmente influenciado por genes. Não raro, somos surpreendidos por notícias na mídia com relatos de que cientistas descobriram

“o gene de” características como agressividade, inteligência, criminalidade, homossexualidade e até mesmo da intuição feminina! (7) Tais reportagens costumam sugerir uma correspondência direta entre carregar o gene e manifestar o traço ou o distúrbio, e raramente mencionam que traços complicados que envolvem comportamentos provavelmente têm uma base genética mais complexa.

Modelos de herança

Uma evidente conclusão a partir da observação dos padrões de herança dos transtornos afetivos é a de que não estamos lidando com traços mendelianos simples. Os padrões de segregação em famílias e a concordância abaixo de 100% em gêmeos monozigóticos mostram que esses transtornos requerem explicações mais complexas para seu modo de herança.

Embora os critérios diagnósticos padronizados, como a CID-10 e o DSM-IV, definam categorias discretas e mutuamente exclusivas, na “vida real” há uma tendência de os pacientes apresentarem sintomas de mais de um transtorno ou mesmo de preencher os critérios diagnósticos para dois ou mais transtornos. Vale destacar que os genes conhecidos que contribuem para transtornos de ansiedade e depressão são em maior parte os mesmos e as diferentes manifestações fenotípicas são fortemente influenciadas pelo ambiente. (8)

A identificação dos genes e dos produtos dos genes envolvidos nos transtornos mentais deve ter implicações muito importantes para a farmacoterapia de duas formas. A primeira delas é no direcionamento da descoberta de novos fármacos. (9) Atualmente, os fármacos usados no tratamento dos transtornos mentais agem num limitado número de sítios alvo, que incluem receptores de membrana celular, receptores nucleares, canais iônicos e enzimas. É provável que a detecção de genes envolvidos na patogênese dos transtornos mentais leve à identificação de novos alvos, alguns deles pertencentes a categorias ainda não consideradas sítios de ação de medicamentos. Além de direcionar tratamentos, os avanços da genômica almejam proporcionar a personalização do tratamento.

A genética dos transtornos afetivos

A sequência usual para o estabelecimento de uma base genética para uma condição médica começa com estudos de famílias para o estabelecimento de agregação familiar, passa por estudos de gêmeos para determinar a hereditariedade e chega aos estudos de genética molecular para a identificação de potenciais loci

de suscetibilidade. (10) Estudos de famílias trazem evidências de que a depressão maior compartilha pelo menos parte de seu risco familiar com o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e possivelmente com o transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) e com o transtorno de pânico (TP), enquanto os dados disponíveis sugerem uma transmissão familiar independente entre depressão maior e transtorno obsessivo compulsivo (TOC). (10) Estudos de gêmeos mostram que fatores genéticos tipicamente contribuem com cerca de 40% a 70% do risco de desenvolver depressão unipolar, e estudos de adoção confirmaram o importante papel dos fatores de risco genéticos no desenvolvimento dos transtornos afetivos. (11) Entretanto, em função do complexo modo de herança, os métodos tradicionais ainda não tiveram êxito na identificação de genes de risco.

Um fenótipo (neste caso, um transtorno afetivo) pode ser definido como a expressão observável de um genótipo subjacente, influenciado pelo ambiente. Por esse motivo, a correta avaliação do fenótipo é fundamental para a pesquisa genética. Como as medidas qualitativas dos critérios diagnósticos (como o DSM IV ou a CID 10) não correspondem bem à etiologia de transtornos complexos, e como não são adequadas para detectar variabilidade genética, há um esforço para o uso de medidas quantitativas de traços relacionados aos transtornos afetivos como um complemento da avaliação diagnóstica, para propósitos de investigação genética. O objetivo é encontrar um traço que seja mais comum nos sujeitos afetados do que na população geral, mas que também sejam observados em familiares não afetados, o que os torna possíveis portadores de alelos predisponentes. Tal traço deve ser herdável, frequente em sujeitos de "alto risco" (pais, irmãos, filhos) e estável ao longo da vida. Ou seja, tem as características de um endofenótipo.

O neuroticismo ou instabilidade emocional (considerado um fator de personalidade) parece preencher os critérios para um bom traço quantitativo para transtornos de humor e de ansiedade, (10,11) uma vez que é altamente hereditário (consistentemente 70% herdável) e se correlaciona fortemente com depressão e transtornos de ansiedade. A ideia é que a medida desse traço torne possível a decomposição da base genética da depressão e da ansiedade de uma forma mais simples, o que pode resultar numa análise genética mais direta e bem sucedida.

A identificação de genes candidatos associados a transtornos afetivos tem sido difícil devido à probabilidade de os transtornos mentais estarem sob influência poligênica e à associação entre variantes genéticas e exposição a fatores ambientais. Uma abordagem tem sido a busca por associação genética além do foco

convencional nas monoaminas. Por exemplo, a depressão maior parece estar associada a polimorfismos no gene de receptor glicocorticóide NR3C1, no gene da monoamina oxidase A, no gene da glicogênio sintase quinase-3 β (que tem um papel chave na fosforilação e regulação de enzimas metabólicas e de muitos fatores de transcrição), e no gene do receptor metabotrópico de glutamato (GRM3). O sucesso tem sido maior na identificação de genes que são associados a mecanismos biológicos e vias metabólicas conhecidos para ADs e que, por sua vez, podem ajudar a prever a resposta ao tratamento com AD. O polimorfismo funcional na região de controle transcricional do gene do transportador de serotonina (SLC6A4 ou SERT ou 5HTT), conhecido por 5HTTLPR (região polimórfica ligada ao transportador de serotonina), tem sido o mais estudado na genética psiquiátrica por suas importantes consequências clínicas.

Farmacogenômica nos transtornos afetivos

A grande variabilidade interindividual na resposta clínica aos ADs é influenciada por uma variedade de fatores genéticos, fisiopatológicos e ambientais. A base para essa variabilidade tão intensa na resposta clínica ainda não está clara. Os esforços iniciais para a identificação de preditores de resposta a psicofármacos voltaram-se para o estudo de variáveis clínicas, com pouco sucesso. Esforços recentes com variáveis biológicas como níveis plasmáticos e líquóricos de neurotransmissores, níveis de neurohormônios e medidas de neuroimagem alcançaram alguns resultados promissores, mas sem dados ainda consistentes. (2) Uma desvantagem dessas abordagens é a considerável variação na variável biológica usada como medida independente, o que reduz o poder dessas medidas de prever ou correlacionar-se com medidas de resposta a tratamento.

Abordagens de genética molecular proporcionam um novo método de dissecar a heterogeneidade da resposta a psicofármacos. Esse campo de pesquisa, tradicionalmente chamado de farmacogenética ou farmacogenômica, traz algumas vantagens na busca por correlatos informativos da resposta a psicofármacos: (1) o genótipo de um indivíduo é essencialmente invariável, e, dessa forma, a coleta da medida independente para análise versus tratamento pode ser realizada a qualquer tempo do tratamento, ou mesmo após o tratamento; (2) as atuais técnicas de biologia molecular permitem uma análise precisa do genótipo de um indivíduo, e erros de medida têm pouca ou nenhuma importância nessas análises; (3) a crescente disponibilidade pública de informação genética proporciona atualmente os dados necessários para a condução de



estudos de genes individuais e de todo o genoma; (4) o fácil acesso à informação do genótipo, através da coleta de amostras de sangue periférico, aliado aos avanços das técnicas moleculares, tornou factível a coleta de DNA e a genotipagem de rotina em ensaios clínicos de larga escala. Assim, as abordagens farmacogenômicas proporcionam uma nova oportunidade para a identificação de preditores biológicos da resposta a psicofármacos. Talvez mais importante que isso, elas podem ser um meio para a determinação dos reais substratos moleculares da eficácia farmacológica (2).

Estudos de genes candidatos associados a outros mecanismos biológicos enfatizaram associações entre genes glutamatérgicos (GRIK4) e resposta e efeitos adversos ao citalopram; entre o alelo Met do polimorfismo funcional Val/Met (rs6265) do brain-derived neurotrophic factor (BDNF) e resposta aos ADs inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS); e entre diversos outros SNPs ligados ao BDNF e a resposta à desipramina. Variações genéticas na FKBP5 – uma proteína que ajuda a regular a ligação do cortisol ao receptor glicocorticóide – estão associadas à resposta a ADs. Variações genéticas no TREK1 – um canal de potássio que media a ação dos ISRS – estão associadas à ausência de resposta a vários ADs.

Estudos de análise de SNPs englobando todo o genoma (genome-wide association studies, GWAS) sugerem que a eficácia de ADs pode ser predita por outros marcadores genéticos além dos genes candidatos tradicionais. O gene da proteína de ligação ao fator de liberação da corticotropina (CRHBP) e o gene do receptor-1 do CRH (CRHR1) predizem a resposta a ISRS na “depressão ansiosa”. Os genes da uronil-2 sulfotransferase e da interleucina-11 (IL-11) predizem a resposta à nortriptilina e ao escitalopram, respectivamente (12). No entanto, em todo o mundo, não mais do que 14 genes podem ser atualmente testados rotineiramente pelo psiquiatra clínico.

Os catorze genes

Atualmente, são 14 os genes que sabidamente influenciam o padrão de resposta dos pacientes a psicofármacos específicos, e que podem ser genotipados rotineiramente nos países desenvolvidos. No Brasil, pelo menos dois deles (CYP2D6 e CYP2C19) podem ser genotipados rotineiramente. Uma vez que um número crescente de pacientes tem sido testado para a identificação de variações nesses genes, torna-se importante para o psiquiatra entender quais são as implicações dessas variações para a resposta terapêutica de seus pacientes.

Tabela 1. Nomes, abreviaturas e localização cromossômica dos 14 genes.

Nomes	Abreviatura	Localização cromossômica
Gene do citocromo P450 2D6	CYP2D6	22q13.1
Gene do citocromo P450 2C19	CYP2C19	10q24.1-q24.3
Gene do citocromo P450 2C9	CYP2C9	10q24
Gene do citocromo P450 1A2	CYP1A2	15q24
Gene da catecolamina-O-metiltransferase	COMT	22q11.21
Gene do transportador de noradrenalina	SLC6A2	16q12.2
Gene do transportador de dopamina	SLC6A3	5p15.3
Gene do transportador de serotonina	SLC6A4	17q11.1-q12
Gene do receptor 5HT 1A	HTR1A	5q11.2-q13
Gene do receptor 5HT 2A	HTR2A	13q14-q21
Gene do receptor 5HT 2C	HTR2C	Xq24
Gene do receptor D2	DRD2	11q23
Gene do receptor D3	DRD3	3q13.3
Gene do receptor D4	DRD4	11p15.5

Adaptado de Mrazek (2010).

Os genes de enzimas metabolizadoras de fármacos

O gene do citocromo P450 2D6

As proteínas citocromo P450 são organizadas em famílias e subfamílias. Essas proteínas contêm um grupo heme e, conseqüentemente, são chamadas de hemoproteínas. A designação “citocromo P450” se deve ao fato de serem coloridas (cromo), pois contêm pigmento que absorve a luz com comprimento de onda de aproximadamente 450nm.

O citocromo P450 2D6 é uma enzima envolvida no metabolismo de mais de 70 fármacos disponíveis atualmente. Além dos alelos normais para a enzima 2D6 funcional, existem muitas formas inativas do CYP2D6. Essas formas inativas são chamadas de alelos inativos ou alelos nulos. Algumas formas do gene CYP2D6 também produzem uma proteína de atividade enzimática limitada. Essas formas parcialmente ativas do CYP2D6 são chamadas de alelos deficientes. Pacientes que possuam apenas alelos inativos não produzem nenhuma enzima 2D6 funcional e conseqüentemente não metabolizam adequadamente os fármacos substratos da 2D6. Por outro lado, pacientes com três ou mais alelos ativos provavelmente não obtêm benefício com o tratamento com fármacos substratos da 2D6, uma vez que eles produzem uma quantidade tão aumentada da enzima que o fármaco sequer atinge níveis séri-

cos adequados, se usado nas doses convencionais.

A maioria das pessoas tem duas cópias do CYP2D6, e seu genótipo é definido por esses dois alelos, mas pode haver deleção de uma ou das duas cópias. Não é necessário possuir uma cópia do CYP2D6 para a sobrevivência. Além disso, é possível ter duas ou mais cópias do CYP2D6 num único cromossomo. Por exemplo, um paciente pode ter duas cópias num cromossomo 22 e uma cópia no outro cromossomo 22, ou ainda ter múltiplas cópias em cada um dos cromossomos 22.

Devido ao grande número de alelos do CYP2D6, há milhares de possíveis genótipos como resultado das várias possibilidades de pareamento nos dois cromossomos 22. Entretanto, por tradição, essa enorme variabilidade é contornada pela classificação dos pacientes em quatro fenótipos de metabolismo CYP2D6: (1) metabolizadores lentos, (2) metabolizadores intermediários, (3) metabolizadores extensivos ou normais e (4) metabolizadores ultrarrápidos.

Fenocópias

O termo fenocópia refere-se à identificação, num indivíduo, de características fenotípicas que são resultados de um fator ambiental e não de uma variação genética. Essa característica pode ser muito similar ao fenótipo que é o resultado da expressão gênica.

Uma fenocópia farmacogenômica do CYP2D6 ocorre quando um fator ambiental influencia a expressão do gene ou a função da enzima, resultando num paciente que metaboliza fármacos pela 2D6 de uma forma diversa daquela predita por seu genótipo. Isso ocorre com frequência devido a interações medicamentosas. Um importante exemplo clínico é o uso de medicamentos que são fortes inibidores da enzima 2D6. Fluoxetina e paroxetina são dois ISRS que são forte inibidores da enzima 2D6. A paroxetina é de particular interesse por ser quase exclusivamente metabolizada pela 2D6. A bupropiona é outro potente inibidor da 2D6. (13)

A inibição enzimática é particularmente importante em pacientes metabolizadores intermediários, pois mesmo doses moderadas de fluoxetina ou paroxetina podem torná-los fenocópias de metabolizadores lentos. Pacientes com o fenótipo de metabolizador lento vão necessitar da prescrição de um fármaco que não seja substrato da 2D6 ou, no caso da prescrição de um substrato dessa enzima, de doses mais baixas. Metabolizadores interme-

diários necessitam de uma pequena diminuição na dosagem. Os metabolizadores extensivos ou normais devem receber as doses usuais. Já para os metabolizadores ultrarrápidos, fármacos substratos da 2D6 devem ser evitados. Ainda que uma alternativa seja a prescrição de doses mais elevadas com o objetivo de atingir níveis séricos terapêuticos, essa estratégia requer uma cuidadosa monitorização do paciente, já que metabólitos intermediários podem acumular-se e levar a efeitos potencialmente perigosos.

Os potenciais benefícios da genotipagem do CYP2D6 no tratamento dos transtornos afetivos com ADs são conhecidos há muito tempo. (14,15) Entretanto, a extensão desses benefícios para pacientes sem sintomas psicóticos, em uso de ISRS, tem sido questionada. (16)

A indicação mais clara para o exame é para evitar reações adversas por meio da identificação de pacientes metabolizadores lentos.

O gene do citocromo P450 2C19

Mais de 50 fármacos disponíveis atualmente são metabolizados primariamente pela enzima 2C19. Assim como o CYP2D6, o CYP2C19 é um gene altamente variável, e até o momento 21 alelos são reconhecidos. Cada indivíduo possui apenas duas cópias do gene.

Para os pacientes com o fenótipo de metabolizador lento, deve-se evitar o uso de fármacos substratos da 2C19 ou utilizá-los em doses inferiores às recomendadas e avaliar cuidadosamente o surgimento de efeitos colaterais. Para os pacientes com o fenótipo de metabolizado intermediário, devem ser prescritas doses inferiores às padronizadas. Para pacientes com o fenótipo de metabolizador ultrarrápido, devem-se evitar os fármacos substratos da 2C19 ou usá-los em doses elevadas, desde que o paciente seja monitorado para que se identifiquem reações adversas que possam resultar dos níveis elevados de metabólitos secundários.

Tabela 2. Medicamentos antidepressivos metabolizados pela enzima 2D6

Antidepressivos metabolizados primariamente pela 2D6	Antidepressivos substancialmente metabolizados pela 2D6	Antidepressivos minimamente metabolizados pela 2D6
Desipramina	Amitríptilina	Citalopram
Doxepina	Bupropiona	Escitalopram
Fluoxetina	Duloxetina	Fluvoxamina
Nortríptilina	Imipramina	Sertralina
Paroxetina	Mirtazapina	
Venlafaxina	Trazodona	

Adaptado de Mrazek (2010).



Tabela 3. Medicamentos antidepressivos metabolizados pela enzima 2C19

Antidepressivos metabolizados primariamente pela 2C19	Antidepressivos substancialmente metabolizados pela 2C19	Antidepressivos minimamente metabolizados pela 2C19
Amitriptilina	Doxepina	Venlafaxina
Citalopram	Imipramina	
Clomipramina	Moclobemida	
Escitalopram	Nortriptilina	
	Sertralina	

Adaptado de Mrazek (2010).

O gene do citocromo P450 2C9

Esse gene codifica uma enzima que catalisa a oxidação de cerca de 100 fármacos. Amitriptilina, fluoxetina e sertralina são substancialmente metabolizadas pela enzima 2C9, que pode exercer um importante papel na depuração desses ADs se a via metabólica primária for disfuncional. A genotipagem do P4502C9 é raramente utilizada em psiquiatria. Entretanto, ela pode ser importante naqueles pacientes que são metabolizadores lentos de CYP2D6, CYP2C19 ou CYP1A2.

O gene do citocromo P450 1A2

Mais de 40 fármacos disponíveis atualmente são metabolizados pela enzima 1A2, incluindo alguns ADs. A absoluta maioria dos indivíduos possui duas cópias do P4501A2, e como há 14 alelos identificados, são muitos os possíveis genótipos. Efeitos adversos ocorrem com mais intensidade em pacientes metabolizadores lentos.

Tabela 4. Medicamentos antidepressivos metabolizados pela enzima 2C9

Antidepressivos metabolizados primariamente pela 2C9	Antidepressivos substancialmente metabolizados pela 2C9	Antidepressivos minimamente metabolizados pela 2C9
Nenhum	Amitriptilina Fluoxetina	Sertralina

Adaptado de Mrazek (2010).

Um gene associado ao metabolismo de neurotransmissores: o gene da COMT

A catecol-O-metiltransferase (COMT) é responsável pela O-metilação das catecolaminas. Pacientes homozigotos para o alelo Met podem ter maior probabilidade de responder à bupropiona.

Os genes dos transportadores de neurotransmissores O gene do transportador de noradrenalina (SLC6A2)

A proteína transportadora de noradrenalina promove a recaptção da noradrenalina da fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico, bem como tem um papel secundário na recaptção de dopamina. Pacientes homozigóticos para o alelo guanina ou rs5569 são mais propensos a responder aos ADs tricíclicos e ao metilfenidato se comparados aos homozigóticos para o alelo adenina.

Tabela 5. Medicamentos antidepressivos metabolizados pela enzima 1A2

Antidepressivos metabolizados primariamente pela 1A2	Antidepressivos substancialmente metabolizados pela 1A2	Antidepressivos minimamente metabolizados pela 1A2
Fluvoxamina	Duloxetina Clomipramina Imipramina	Mirtazapina Amitriptilina

Adaptado de Mrazek (2010).

O gene do transportador de dopamina (SLC6A3A)

Embora existam muitas variantes desse gene, apenas uma delas (chamada rs28363170) tem sido estudada como um potencial preditor de resposta ao tratamento com psicoestí-

ARTIGO //

por VITOR DE MELLO NETTO

ARTIGO

mulantes. Ainda assim, os resultados dos múltiplos estudos são de difícil interpretação e os resultados ainda aplicam-se a populações específicas.

O gene do transportador de serotonina (SLC64A)

O transportador de serotonina (também conhecido como 5HTT ou SERT) é responsável pela recaptação de serotonina da fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico. A variação genética mais amplamente estudada é o polimorfismo funcional na região de controle transcricional, conhecido por 5HTTLPR. Suas variantes são geralmente classificadas em duas categorias: o alelo "longo" e o alelo "curto". O alelo curto é associado a uma menor eficiência transcricional, o que resulta numa menor expressão do transportador de serotonina. (17) Nos pacientes de origem europeia, os que são homozigotos para o alelo longo tendem a responder melhor aos ISRS.

Uma meta-análise (18) dos polimorfismos ligados ao gene do

transportador de serotonina mostrou duas associações, a primeira entre o alelo longo do 5HTTLPR e uma resposta aumentada aos ISRS, mas não à nortriptilina, e menos efeitos colaterais dos ISRS. A segunda associação é entre o alelo curto do 5HTTLPR e um aumento nos efeitos adversos induzidos pela paroxetina, mas com diminuição dos efeitos adversos induzidos pela mirtazapina. Vários polimorfismos de nucleotídeo simples (single nucleotide polymorphism, SNP) no gene do receptor 5-HT2A estão associados a desfechos no tratamento com ISRS (19). Algumas variantes parecem aumentar a probabilidade de resposta ao citalopram e ao escitalopram.

Os genes dos receptores de serotonina

O gene do receptor 5HT1A

Variações no gene HTR1A estão associadas a transtornos afetivos, comportamento suicida e resposta a ADs. Pacientes homozigotos para o alelo rs6295 tendem a responder melhor a ADs se

Dedicar a vida a uma causa nobre é algo muito gratificante. Principalmente se envolver um grande número de colaboradores, amigos, pessoas comprometidas. Muitos nem chegam a ver os frutos do seu trabalho, a obra concluída. Mas continuam conosco, principalmente em nossa memória, com sua energia, o exemplo, a dedicação. **O Instituto Bairral chega aos 75 anos de existência. É mais que uma vida.** É um longo caminho percorrido em benefício da saúde mental. Uma história com um início sublime, um enredo pleno de ajuda ao próximo, praticamente impensável nos dias de hoje. **E capítulos que significaram uma verdadeira revolução no tratamento psiquiátrico,** como a seleção e o tratamento de pacientes respeitando o perfil diagnóstico — TPDS; ou a implantação de modernos conceitos de enfermagem e cuidados pessoais ao paciente, como o **Primary Nursing,** além de tantas outras inovações e procedimentos.

Hoje, o Bairral é considerado excelência em Psiquiatria e Psicogeriatría hospitalar. Tornamo-nos hospital-escola, outro grande passo na geração do conhecimento e na capacitação de médicos recém-formados que pretendem abraçar a Psiquiatria. E recebemos honrarias das mais conceituadas instituições de ensino e pesquisa do País. **Somos uma instituição que olha para o futuro e para tudo de bom que ele pode trazer para o aprimoramento da saúde mental.** Porém, sem esquecer os exemplos contidos em cada página de nossa história, seus protagonistas, os homens e mulheres que, com sua maneira simples de pensar, agir e se relacionar, fizeram e fazem do Bairral o que ele é hoje. E, com certeza, com sua cooperação, **o que ele será amanhã.**



BAIRRAL. UMA VIDA DEDICADA À PSIQUIATRIA HOSPITALAR.

www.bairral.com.br

DR. IAN RAMOS DE OLIVEIRA - DIRETOR TÉCNICO MÉDICO
CRM 43963 - RQE 19846/03



comparados a pacientes com uma ou mais cópias do alelo guanina. Atualmente, a utilidade fundamental da genotipagem do HTR1A é a de clarificar a probabilidade de benefício com um psicofármaco específico.

O gene do receptor 5HT2A

Variações no gene HTR2A têm sido estudadas com o objetivo principal de prever a resposta de pacientes a ADs e a antipsicóticos atípicos. Variações no gene têm sido associadas a padrões de resposta a ADs serotoninérgicos, embora haja inconsistências nos achados dos estudos. (13)

O gene do receptor 5HT2C

Variações no gene HTR2C estão associadas à resposta a antipsicóticos e ao ganho de peso que ocorre em alguns pacientes que fazem uso de antipsicóticos atípicos. Apesar do receptor 5HT2C ser um importante receptor de serotonina no sistema nervoso central, variações nesse gene ainda não foram associadas a respostas variáveis a ADs. A principal indicação para a genotipagem do HTR2C é a identificação de pacientes com risco aumentado de ganho ponderal com antipsicóticos atípicos, para os quais a prescrição de medicamentos dessa classe deve ser muito cuidadosa.

Os genes dos receptores de dopamina

Os genes dos receptores D2 (DRD2), D3 (DRD3) e D4 (DRD4) têm variações associadas a padrões de resposta e de efeitos colaterais a antipsicóticos em populações específicas.

Discussão

A testagem farmacogenômica em psiquiatria não serve ao propósito de identificar indivíduos que irão desenvolver uma doença grave com prognóstico ruim. Bem ao contrário, os resultados da testagem devem fornecer informação médica útil que pode ser usada para proteger os pacientes de efeitos adversos potenciais de medicamentos. À medida que a testagem farmacogenômica se torna mais acurada, e mais genes são incluídos no painel de exames, melhor a relação custo-benefício para a utilização dessa testagem como ferramenta auxiliar na escolha do tratamento psicofarmacológico. Além disso, à medida que os benefícios da testagem farmacogenômica se tornem mais amplamente reconhecidos, ela aos poucos se tornará parte da rotina. A era da seleção de medicamentos psicotrópicos através de um processo de “tentativa e erro” pode estar caminhando para um fim. No entanto, ainda resta um longo caminho para que esse novo cenário se torne realidade. Todas as mutações em genes estudadas até o presente não atingem a suposta variação de 50% explicada por fatores genéticos

na resposta a ADs (20). Ainda há uma preocupação com o risco de resultados falso-positivos, uma vez que muitos estudos falham em controlar o efeito placebo. Além disso, vários fatores de confusão precisam ser levados em conta nos estudos, na tentativa de esclarecer achados controversos. Uma droga é metabolizada por enzimas específicas, mas o produto resultante pode ser uma molécula ativa que pode por sua vez ser metabolizada por uma enzima diferente. Interações medicamentosas podem influenciar profundamente a atividade dos citocromos de um modo que pode ser dependente de fatores genéticos, mas de tal forma que ainda é difícil definir. Por fim, os fármacos podem ser metabolizados por um grupo de citocromos. Portanto, ainda são necessários estudos que considerem esses fatores de confusão para que se encontrem resultados mais úteis e definitivos acerca das variantes genéticas envolvidas na resposta terapêutica a ADs. Há necessidade de replicação de grandes estudos, levando-se em conta as variabilidades genéticas das diferentes populações. No caso da população brasileira, a heterogeneidade e a intensa miscigenação têm importantes implicações para a farmacogenômica, pois não se pode claramente aplicar uma extrapolação dos dados derivados de grupos étnicos bem definidos para a maioria dos brasileiros (21). Ainda assim, as crescentes evidências acerca da influência genética na suscetibilidade a transtornos afetivos e na resposta aos tratamentos (em conjunção com fatores ambientais ainda pouco conhecidos) sinalizam que pode estar se aproximando o dia em que o uso de perfis genéticos para fundamentar um tratamento individualizado será uma realidade clínica.

Agradecimentos

O autor agradece ao Prof. Joseph Zohar, seu orientador, por sua valiosa contribuição especialmente ao sugerir caminhos originais de pensamento e investigação. Ao Prof. Fernando Portela Câmara, por sua fundamental contribuição, pelo estímulo intelectual e pela disponibilidade para ensinar sempre.

Conflito de interesse

O autor declara não haver conflito de interesses em relação a este trabalho.

ARTIGO //

por VITOR DE MELLO NETTO

ARTIGO

Referências

1. Trivedi MH, Rush a J, Wisniewski SR, Nierenberg A a, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *The American journal of Psychiatry*, 2006;163:28–40.
2. Malhotra A, Murphy G. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *The American Journal of Psychiatry*, 2004;161:780–96.
3. Franchini L, Serretti A, Gasperini M, Smeraldi E. Familial concordance of fluvoxamine response as a tool for differentiating mood disorder pedigrees. *Journal of Psychiatric Research*, 1998;32:255–9.
4. O'Reilly RL, Bogue L, Singh SM. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigenerational family with affective disorder. *Biological Psychiatry*, 1994;36:467–71.
5. McGuffin P. Genetic Research in Psychiatry. In: *Psychiatry as a Neuroscience*. 2002. p. 1–27.
6. Galton F. *Hereditary genius*. London: McMillan, 1892.
7. McGuffin P. Genomics and behavior: Toward Behavioral Genomics. *Science*, 2001;291:1232–49.
8. Van Praag H. Mood and Anxiety Disorders. A diagnostic pleonasm. In: Nutt D, Ballenger JC, editores. *Anxiety Disorders*. Oxford: Blackwell Science, 2003.
9. Roses a D. Pharmacogenetics and future drug development and delivery. *Lancet*, 2000;355:1358–61.
10. Hettema JM. What is the genetic relationship between anxiety and depression? *American journal of medical genetics*. Part C, Seminars in Medical Genetics, 2008;148C:140–6.
11. Huezio-Diaz P, Tandon K, Aitchison KJ. The genetics of depression and related traits. *Current Psychiatry Reports*, 2005;7:117–24.
12. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet*, 2011;379:1045–55.
13. Mrazek D. *Psychiatric Pharmacogenomics*. New York: Oxford University Press; 2010.
14. Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML, Gram LF, Kasper S, Roots I, et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2001;104:173–92.

vica, 2001;104:173–92.

15. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *The New England journal of medicine*, 2003;348:529–37.
16. Berg A, Piper M, Armstrong K, Botkin J, Haddow J. Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with non-psychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Genetics in Medicine*, 2007;9:819–25.
17. Lesch KP, Bengel D, Heils a, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996;274:1527–31.
18. Serretti a, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Molecular psychiatry*, 2007;12:247–57.
19. Kato M, Serretti A. Review and meta-analysis of antidepressant pharmacogenetic findings in major depressive disorder. *Molecular psychiatry*, 2010;15:473–500.
20. Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 2011;36: 87–113.
21. Suarez-kurtz G. *Pharmacogenomics in Admixed Populations*. Austin: Landes Bioscience, 2007.