

## FARMACOGENÉTICA APLICADA AO TABAGISMO

**Matheus Liberal Torres**

Graduando em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Daniela Bortoloto da Silva**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Leonardo Gomes da Paz**

Graduando em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Rafaela Laurentino**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

**Fabiana Anselmo de Souza**

Farmacêutica Industrial, Especialista Em Gestão da Saúde Pública. Docente das  
Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS.

**Catarina Akiko Miyamoto**

Farmacêutica-Bioquímica – USP; Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP,  
Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

Farmacogenética é a ciência que estuda a influência das variações genéticas nas respostas aos fármacos, tanto na eficácia quanto nas reações adversas. Além de outros fatores, as diferenças quanto às respostas terapêuticas estão associadas aos polimorfismos genéticos que afetam a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica do medicamento, portanto a farmacogenética investiga os polimorfismos nos transportadores, biotransformadores e receptores de fármacos. A mesma, aplicada à terapêutica individual do tabagismo identifica as alterações no gene *CYP2B6*, responsável pela biotransformação da nicotina e nos genes dos receptores dos neurotransmissores envolvidos na dependência, serotonina, noradrenalina e dopamina.

**PALAVRAS-CHAVE:** Terapia individual; Polimorfismo; Genes.

### INTRODUÇÃO

A resposta farmacológica de um fármaco não é igual para todas as pessoas. Ou seja, uma mesma dose de um mesmo medicamento pode apresentar variabilidade de efeito terapêutico (GURROLA; GUEVARA; RAMIREZ, 2010; FONTANA et al., 2006; METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006). Do

mesmo modo, as reações adversas e toxicológicas do medicamento também podem se manifestar de maneiras diversificadas (GURROLA; GUEVARA; RAMIREZ, 2010).

Sabe-se desde longo tempo, que o efeito farmacológico é dependente de vários fatores, como idade, sexo, peso, saúde, imunodepressão, entre outros. Atualmente, tem-se acordado para o fato de que a genética intervém bastante na variação da eficiência um fármaco no organismo (TELLO, 2006).

A farmacogenética é um campo de pesquisa ainda em desenvolvimento, estuda as diferenças de efeitos farmacológicos e/ou toxicológicos que ocorrem devido à variabilidade genética (GURROLA; GUEVARA; RAMIREZ, 2010; METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006). Uma vez conhecida a função gênica específica, pode-se aplicar a terapia individual (FONTANA et al., 2006).

Pitágoras (510 aC) fez o primeiro relato histórico referente à farmacogenética ao relatar o favismo, hoje conhecido como anemia hemolítica. Alguns indivíduos sofrem intoxicação aguda pela ingestão de favos enquanto outros não. Com isto, iniciou-se o questionamento da interferência genética na mesma (PINTO, 2006).

Conforme Archibald Garrod (1902), as enzimas são responsáveis pela desintoxicação devido à biotransformação e excreção de substâncias exógenas, ou seja, indivíduos deficientes das mesmas podem ter reações biológicas indesejáveis. Deste modo, o mesmo propôs que as variações genéticas seriam as responsáveis pelos efeitos benéficos ou não.

Durante a segunda guerra mundial (década de 1940), notaram-se respostas variáveis a drogas em humanos, pela primeira vez. Soldados que após receberem doses da droga antimalárica Primaquina<sup>®</sup> começaram a apresentar sintomas de anemia. Estudos posteriores mostraram que a deficiência do gene da glicose-6-fosfato-desidrogenase incapacitava a metabolização da referida droga (BORGES-OSORIO; ROBINSON, 2013).

O termo farmacogenética se estabeleceu como ciência nos anos de 1950. Diversos investigadores observaram diferentes respostas à mesma dosagem medicamentosa em diversos indivíduos (variabilidade terapêutica) (TELLO, 2006). Além disso, os mesmos consideravam que algumas reações adversas a medicamentos podiam ser causadas por variações na atividade enzimática

geneticamente determinada. Deste modo, iniciaram-se as pesquisas para elucidação destes fatos (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; TELLO, 2006).

Avanços nos conhecimentos em biologia molecular vêm permitindo a compreensão cada vez maior da influência da variabilidade genética e da resposta farmacológica (TELLO, 2006).

## 2 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são demonstrar (i) as implicações nas respostas farmacológicas em relação às diferenças genéticas individuais, (ii) o papel dos polimorfismos nos receptores, metabolizadores e transportadores de fármacos e (iii) abordar as aplicações da farmacogenética no tabagismo.

## 3 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho é a pesquisa bibliográfica em livros e artigos científicos nacionais e internacionais. Os mesmos encontram-se indexados em plataformas de pesquisas, tais como *Scielo*, *Lilacs* e *Pubmed*.

## 4 FARMACOGENÉTICA

Atualmente, sabe-se que a resposta farmacológica a determinados fármacos varia individualmente e depende, em parte, da variação da sequência de nucleotídeos dos genes. A farmacogenética surge como a ciência que consiste no estudo da correlação da variação genética individual com a resposta, eficácia e segurança a fármacos. Desta forma, a mesma investiga um limitado número de genes com o propósito de entender as razões que levam a essas diferentes respostas (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

O entendimento da farmacogenética, seus princípios e aplicações são de suma importância para terapêutica eficaz, uma vez que a mesma possibilitaria selecionar a medicação mais apropriada para um determinado paciente ou

selecionar os pacientes que poderiam ter efetividade com uma dosagem de um medicamento específico (FONTANA et al., 2006; TELLO, 2006).

A ação da maioria dos fármacos inicia-se pela interação com proteínas carreadoras, transportadoras ou enzimas de metabolização. Essas determinam a absorção, distribuição, biotransformação, chegada ao sítio de ação, resposta farmacológica propriamente dita e excreção (GURROLA; GUEVARA; RAMIREZ, 2010; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006). Geralmente, as diferenças quanto às respostas terapêuticas estão associadas com polimorfismos genéticos que afetam a farmacocinética e/ou a farmacodinâmica do medicamento. Os mesmos podem estar relacionados a genes (descritos abaixo) que codificam (i) transportadores do fármaco, (ii) proteínas envolvidas na biotransformação ou (iii) receptores (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; MANCINELLI; CRONIN; SADÉE, 2000).

## 5 POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Polimorfismos genéticos correspondem às variações que ocorrem nas sequências gênicas, de forma estável (GRIFFITHS et al., 2009). Desse modo, diferentes sequências de nucleotídeos podem levar a diferentes níveis de expressão e/ou atividades de sítios de ligação a medicamentos. A diversidade de sequências nas regiões reguladoras do gene pode afetar a afinidade da RNA polimerase pelas mesmas. Por outro lado, quando estas estão presentes na região do gene estrutural, podem afetar a estrutura conformacional da proteína correspondente (NELSON; COX, 2008).

Os polimorfismos mais comuns são os polimorfismos de um simples nucleotídeo (SNPs) presentes nas regiões acima citadas; além de afetarem diretamente os fenótipos de respostas interindividuais, interferem também no metabolismo, nos transportadores e nos receptores de fármacos no organismo (VANDENBERGH; SCHLOMER, 2014; TELLO, 2006)

A membrana celular das células intestinais, hepáticas e renais possuem transportadores que são responsáveis pela absorção, biodisponibilidade e eliminação de vários medicamentos. Devido aos polimorfismos genéticos, os níveis de expressão ou estrutura conformacional dos transportadores podem resultar em alterações nessas funções (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006;

PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006). Pode-se citar como exemplo, a variante genética do transportador OATP-C (SCP1B1), denominado OATP-C\*5, que reduz o transporte de medicamentos da circulação para os hepatócitos. O tipo selvagem do mesmo tem grande relevância para captação de substratos de medicamentos pelos hepatócitos. Portanto, indivíduos que carregam o alelo \*5, mesmo com altos níveis plasmáticos de substratos para OATP-C têm eficácia menor de transporte (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006)

Os polimorfismos nos genes de enzimas que participam da biotransformação dos fármacos afetam diretamente dois tipos de reações bioquímicas, de fase I e de fase II (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006;). As reações de fase I envolvem os processos de oxidação, redução ou inibição, que muitas vezes, levam à perda parcial da atividade biológica dos fármacos. As reações de fase II estão relacionadas aos processos de conjugação, que geralmente resultam em compostos inativos. Desse modo, o perfil metabólico de cada indivíduo pode ser alterado por tais polimorfismos (PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

O principal sistema enzimático, CYP450, se encontra no fígado, e é composto por diversas isoenzimas codificadas pelos genes *CYP*. Tem-se descrito polimorfismo genético neste sistema enzimático, o que justifica a existência de indivíduos com baixa taxa de metabolização, enquanto outros apresentam um comportamento normal. Pode-se citar o exemplo da metabolização da varfarina (anticoagulante amplamente utilizado para a prevenção de eventos tromboembólicos), onde há ocorrência de mais de 50 polimorfismos nas regiões regulatórias e codificadoras do gene *CYP2C*. Deste modo, faz-se necessário ajustar as doses do medicamento para a obtenção da eficácia da terapia (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006).

Genes de receptores celulares também apresentam polimorfismos que resultam em diferentes respostas a medicamentos. Podem-se citar como exemplos, os canais de sódio neuronais *SCN1A* e os receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

O gene codificante de *SCN1A* pode apresentar polimorfismos no íntron que altera as respostas à carbamazepina, um anticonvulsivante (TATE et al., 2005). Por outro lado, tem-se identificados dois SNPs na região codificadora do receptor  $\beta$ 2-

adrenérgico (Arg16Gly e Gln27Glu) que resultam em alterações quanto à resposta a medicamentos (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006). A infusão contínua de isoproterenol em pacientes homocigotos para (i) Arg16 leva à maior dessensibilização destes receptores, (ii) Arg16 e Glu27 levam à redução da dilatação após 90 min de procedimento, e (iii) Gly16 e Gln27 não apresentam tais efeitos (LIGGETT, 2000).

A importância da investigação de polimorfismos deve-se ao fato de que, uma vez identificado e caracterizado em termos de expressão, funcionalidade e frequência, torna-se possível uma associação do polimorfismo com a doença e sua progressão ou o efeito de um fármaco (METZGER; COSTA-SOUZA; SANTOS-TANUS, 2006; PESSOA; NÁCUL; NOEL, 2006).

## **6 APLICAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA NO TABAGISMO**

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como a principal causa de morte caracterizada como evitável em todo o mundo. Qualquer pessoa medianamente informada sabe que fumar traz inúmeros problemas à saúde (CHATKIN, 2006). No entanto, um percentual grande da população, em todo o mundo, ainda fuma, inicia ou experimenta o tabaco. Além disso, uma parcela significativa dos fumantes, embora desejosa de cessar, considera difícil o abandono desta dependência (LERMAN et al., 2002).

Os primeiros estudos farmacogenéticos envolvendo medicamentos utilizados para o tratamento do tabagismo identificaram, de modo preliminar, que determinados polimorfismos podem prever a resposta terapêutica (VANDENBERGH; SCHLOMER, 2014; CHATKIN, 2006).

A farmacogenética para analisar o tabagismo consiste em duas linhas principais, (i) identificação dos polimorfismos que interferem na biologia dos neurotransmissores como dopamina, serotonina e noradrenalina e (ii) identificação de genes que influenciam a resposta à nicotina devido à interferência na sensibilidade dos receptores ou no metabolismo da mesma (VANDENBERGH; SCHLOMER, 2014; CHATKIN, 2006; LERMAN, et al., 2002).

Mecanismos epigenéticos, como metilação, modificação da histona ou acessibilidade dos genes devem também ser avaliados, uma vez que o polimorfismo

não é o único fator capaz de desempenhar alteração da função genômica e a dependência da nicotina (OLIVEIRA, 2011).

## **6.1 Polimorfismos na biologia dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e serotonina**

A nicotina estimula a liberação de dopamina, possivelmente pela ativação de receptores dopaminérgicos. O fluxo de dopamina no sistema nervoso central pode ter uma correlação com genes reguladores. Dentre estes, os mais estudados são os genes que codificam cinco receptores diferentes de dopamina (DRD1, DRD2, DRD3, DRD4 e DRD5). O gene *DRD2* é o mais investigado, uma vez que determinados polimorfismos no mesmo são mais comuns entre fumantes. Alguns alelos levam ao *déficit* na regulação da liberação e do transporte da dopamina na fenda sináptica, e culmina na alteração de sensação do prazer e do bem-estar causado pelo tabagismo (HERMAN et al., 2014; CHATKIN, 2006).

Dados de literatura sugerem que o gene *SLC6A3* é responsável pelo transporte da dopamina na fenda sináptica, uma vez que indivíduos que apresentam o polimorfismo *SLC6A3-9* têm menor predisposição a tornarem-se dependentes (CHATKIN, 2006).

A noradrenalina é o neurotransmissor que regula a excitabilidade física e mental. A ausência de nicotina no organismo do dependente (diminuição da liberação de dopamina) faz com que haja aumento da produção de noradrenalina, aumento da excitabilidade física e conseqüente dependência ao tabagismo pela procura da sensação de prazer. Sabe-se que polimorfismos no gene deste neurotransmissor altera o grau de controle excitatório (LERMAN, et al., 2002).

A serotonina é considerada o neurotransmissor categórico do tabagismo, uma vez que se sabe que um dos fatores do grau de dependência é devido ao seu nível de secreção. A nicotina aumenta este nível, e sua ausência, diminui (LERMAN, et al., 2002).

Possivelmente, as mudanças de humor e sintomas de abstinência estão associadas ao polimorfismo no gene transportador de serotonina (*SERT –serotonin transporter gene*) (CHATKIN, 2006; LERMAN, et al., 2002).

O tabagismo inibe as ações enzimáticas das monoaminooxidases A e B (MAO A e MAO B); isto leva ao aumento dos níveis de dopamina, noradrenalina e serotonina na fenda sináptica, com conseqüente aumento dos efeitos da nicotina, e contribuição da dependência (FOWLER et al., 1996).

## **6.2 Genes que influenciam a resposta à nicotina**

O polimorfismo no gene *CYP2A6*, responsável pela regulação hepática da enzima transformadora de nicotina em cotinina, tem sido amplamente estudado. Indivíduos que metabolizam mais lentamente a nicotina são menos propensos a continuar a fumar, pois tendem a experimentar efeitos adversos mais prolongados e mais intensos ao iniciarem o uso do tabaco (RAY; TYNDALE; LERMAN, 2009; CHATKIN, 2006). Mesmo se tornarem fumantes regulares, este grupo de pessoas geralmente consomem menor número de cigarros, pois mantém o nível de nicotina alto por mais tempo. Fumantes que apresentam os genótipos TC ou TT na posição 1459 apresentam fenótipo de metabolizador lento, e com menor vontade de retroceder à dependência quando comparados com CC (CHATKIN, 2006). Tal polimorfismo pode ser de suma importância para uma possível terapêutica individual (RAY; TYNDALE; LERMAN, 2009).

A nicotina tem elevada afinidade pelos receptores colinérgicos. Devido a esse fato, os genes que codificam os mesmos podem ser estudados e avaliados pela farmacogenética (RAY; TYNDALE; LERMAN, 2009).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O estudo da farmacogenética possibilita um avanço na melhoria da resposta terapêutica convencional, com a busca da terapia individual e abordagem das reações benéficas e adversas.

A terapia individual possibilita atender as necessidades farmacológicas de modo específico, como no caso do tabagismo, em que há diversidade quanto à dependência à nicotina.

Mesmo que haja medicamentos eficazes disponíveis para o tratamento do tabagismo, polimorfismos nos genes de receptores que regulam a secreção dos

neurotransmissores responsáveis pelo bem estar e de enzimas da metabolização da nicotina interferem significativamente nas respostas farmacológicas.

Os polimorfismos possibilitam entender a diversidade de respostas farmacológicas a qualquer terapia, uma vez que os mesmos estão presentes nos genes de transportadores, biotransformadores e receptores de fármacos.

Portanto, a farmacogenética é uma ferramenta útil para o desenvolvimento de novos fármacos pelas indústrias farmacêuticas. Possibilita a realização de análises clínicas a nível molecular para a busca de um tratamento satisfatório para qualquer genótipo.

## REFERÊNCIAS

BORGES-OSORIO, M.R., ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3 ed. Porto alegre: Artmed, p.323, 2013.

CHATIKIN, J. M. A influência da genética na dependência tabácica e papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. **Bras Pneumol**. 32(6): 573-9, 2006.

FONTANA, V., PUHL, C. A., PEDRINI, F., FALKENBERG, M. O conceito de gene está em crise. A farmacogenética e farmacogenômica também? **Biotemas**, 19 (3): 87-96, setembro de 2006.

FOWLER J. S., VOLKOW, N. D., WANG, G. J., PAPPAS, N., LOGAN, J., MACGREGOR, R., et al. **Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers**. *Nature*. 379(6567):733-6, 1996.

GARROD, A. E, OXON M. D. The incidence of alkaptonuria: a study in chemical individuality. **Mol Med** 1996; 2: 274-82, 1902.

GRIFFITHS, A. J. F et al. **Introdução à genética**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GURROLA, S. B., GUEVARA, E. J. T., RAMIREZ, H. J. C. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. **Rev Fac Med UNAM** Vol. 53 No. 2 Marzo-Abril, 2010.

HERMAN, A. I., DEVITO, E. E., JENSEN, K. P., SOFUOGLU, M. PHARMACOGENETICS OF NICOTINE ADDICTION: ROLE OF DOPAMINE. **Pharmacogenomics**. February; 15(2): 221–234. doi:10.2217/pgs.13.246, 2014.

LERMAN, C., SHIELDS, P., PAUL, E., AUDRAIN., JANET., PINTO., ANGELA., HAWK., LARRY., KRISHNAN., SHIVA., NIAURA., RAY., EPSTEIN., LEONARD. Pharmacogenetic investigation of smoking cessation treatment. **Original Articles**, volume 12 – Issue 8 pp 627 – 634, November, 2002.

LIGGETT, S. B. **b2-Adrenergic Receptor Pharmacogenetics**. American journal of respiratory and critical care medicine vol 161, 2000.

MACINELLI, L., CRONIN, M., SADÉE, W. **Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine**. Submitted: January 28, 2000; Accepted: February 21, 2000; Published: March 7, 2000.

METZGER, I. F., COSTA-SOUZA, D. C., SANTOS-TANUS, J. D. Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. Medicina, Ribeirão Preto, **Simpósio: FARMACOGENÉTICA** 39 (4): 515-21, out./dez, 2006.

NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**. 5ª ed., São Paulo: Sarvier, 2008.

OLIVEIRA, N. F. P. Alterações no epigenoma e o hábito de fumar. **Revista brasileira de ciências de saúde**, volume 4, páginas 101 – 106, 2011.

PESSOA, 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, nº 11/12, 2006.

PINTO, L.F.R. **Farmacogenômica e suas promissoras aplicações em Oncologia Clínica. Prática Hospitalar**. São Paulo. Ano VII Nº 41, Set - Out 2006.

RAY, R., TYNDALE, R. F., LERMAN, C. **Nicotine Dependence Pharmacogenetics: Role of Genetic Variation in Nicotine-Metabolizing Enzymes**. J Neurogenet; 23(3): 252–261, 2009.

TATE, S. K, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. **Proc Natl Acad Sci U S A**; 102(15):5507-12, 2005.

TELLO, E.D. Farmacogenética I. Concepto, história, objetivos y áreas de estudio. **Actas Dermosifiliogr** 97:623-9 - Vol. 97 Núm.10 DOI: 10.1016/S0001-7310(06)73482-2, 2006.

VANDENBERGH, D. J., SCHLOMER, G. L. Finding Genomic Function for Genetic Associations in Nicotine Addiction Research: The ENCODE Project's Role in Future Pharmacogenomic Analysis. **Pharmacol Biochem Behav. August**; 0: 34–44. doi:10.1016/j.pbb.2014.01.009, 2014.