

FARMACOGENÉTICA DOS ANTIDEPRESSIVOS

Flávia Daniela Pussi*

Elisabeth Aparecida Audi**

PUSSE, F. D.; AUDI, E. A. Farmacogenética dos Antidepressivos. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(1): 27-31, 2000.

RESUMO: A farmacogenética pode ser definida como o estudo da variabilidade genética humana sobre a resposta do organismo à ação de drogas. Os distúrbios farmacogenéticos representam variações extremas nas respostas a drogas devido a um erro inato do metabolismo que envolve enzimas do sistema citocromal P450 (CYP P450). A maioria dos compostos antidepressivos é metabolizada pelo sistema CYP P450 humano. Dentre as 30 isoenzimas específicas conhecidas que compõem o sistema P450, apenas as CYP 1A2, 2C19, 3A3/4 e 2D6 participam do processo de biotransformação das drogas antidepressivas e apenas as isoenzimas 2D6 e 2C19 estão sujeitas a polimorfismo genético. Esse polimorfismo, por sua vez, pode produzir como consequência a atividade diminuída, rápida ou ultra-rápida da isoenzima separando a população em grupos de indivíduos metabolizadores lentos, rápidos e ultra-rápidos (COHEN & DE VANE, 1996). O conhecimento do polimorfismo genético, envolvendo o metabolismo dos antidepressivos, pode ajudar a desvendar graves problemas clínicos, tais como a ausência de respostas terapêuticas, efeitos adversos e toxicidade medicamentosa. Este trabalho apresenta uma coletânea de informações da literatura sobre os fatores farmacogenéticos, envolvidos na resposta terapêutica a fármacos antidepressivos, destacando os aspectos clínico e bioquímico.

PALAVRAS-CHAVE: antidepressivos; CYP450; efeitos adversos; farmacogenética; idiosincrasia; resistência.

ANTIDEPRESSANT PHARMACOGENETICS

PUSSE, F. D.; AUDI, E. A. Antidepressant pharmacogenetics. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 4(1): 27-31, 2000.

ABSTRACT: Pharmacogenetics may be defined as the study of human genetic variability in the organic response to drug action. Pharmacogenetics disturbances represent extreme variations in the responses to drugs due to an innate error of metabolism which involves enzymes of the cytochrome system P450 (CYP P450). The majority of the antidepressive compounds are metabolized by the human CYP P450 system. From the 30 specific enzymes known to constitute P450 system only CYP 1A2, 2C19, 3A3/4 and 2D6 participate in the biotransformation process of the antidepressive drugs and only 2D6 and 2C19 enzymes liable to genetic polymorphism. This polymorphism may consequente result in a rapid or ultrarapid decrease of enzymatic activity, thus grouping the population into slow, rapid and ultrarapid metabolizers (COHEN & DE VANE, 1996). The knowledge of genetic polymorphism, involving antidepressant metabolism, may help solve difficult clinical problems such as absence of therapeutical responses, negative effects and drug toxicity. The present work presents a collection of information from literature on pharmacogenetic factors involved in the therapeutic responses to antidepressive drugs with special regard to clinical and biochemical aspects.

KEY WORDS: Antidepressants; CYP450; idiosyncrasy; negative effects; pharmacogenetics; resistance.

Introdução

A depressão é uma psicopatologia que acomete pessoas de todas as classes sociais, onde ocorre alteração mórbida do humor e sofrimento inadequado à sua motivação, caracterizando-se por sentimentos de tristeza intensa, autodepreciação, desvalia, abandono, culpa, desesperança, incapacidade de sentir prazer e ideação suicida. Além

destes sintomas, o quadro é geralmente acompanhado de alterações do sono, apetite, função sexual e psicomotricidade, palpitações, dificuldade respiratória e de concentração (BRANDÃO & GRAEFF, 1993).

Existe no mundo cerca de 330 milhões de pessoas com depressão, chegando a 10 milhões no Brasil, sendo, portanto, considerada uma doença

* Acadêmica do Curso de Farmácia/Bolsista PET-Farmácia/UEM.

** Docente do Departamento de Farmácia e Farmacologia da Universidade Estadual de Maringá/UEM.

Endereço: Elisabeth Aparecida Audi. DFF/UEM, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá – Paraná, Brasil.

E-mail: eaaudi@dff.uem.br, fdpussi@hotmail.com

grave responsável por prejuízos sociais e econômicos (MENDLEWIEZ E SOUERY, 1998).

No tratamento farmacológico da depressão, são utilizadas drogas antidepressivas tricíclicas e tetracíclicas, inibidores da monoaminoxidase (IMAO), sais de lítio e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

A ideação suicida é, sem dúvida, o sintoma mais grave entre aqueles que fazem parte do quadro da doença, mas também pode ser induzido pelo tratamento com drogas antidepressivas de todas as classes conhecidas, sendo que a maior incidência é relatada para os compostos tricíclicos. Os principais mecanismos propostos para esta indução pelas drogas são: a) pela melhora do quadro de depressão que levaria o paciente a ter a impulsividade necessária para a ação; b) por uma ação intrínseca do antidepressivo; c) pela toxicidade de altas doses; d) pelos efeitos colaterais específicos da droga ou em virtude da ineficácia do tratamento (HEALY *et al.*, 1999).

Como ocorre com qualquer outro composto químico, a terapia medicamentosa com antidepressivos pode mostrar respostas diferentes daquelas esperadas. Inúmeros relatos clínicos mostram pacientes que, recebendo uma dose padrão de um composto antidepressivo, apresentam sintomas de efeitos adversos e intoxicação ou então não respondem ao tratamento (DAHL *et al.*, 1994; BITSCH *et al.*, 1997; CHIBA *et al.*, 1997).

A princípio, estes efeitos inesperados poderiam ser atribuídos a uma idiosincrasia. No entanto, nos últimos anos estudos farmacogenéticos tentam identificar as bases hereditárias que caracterizam diferentes respostas individuais à drogas antidepressivas. Erros inatos nos genes podem levar a alterações na atividade funcional de enzimas metabólicas. Esta variabilidade genética separa a população em três grupos distintos: os metabolizadores lentos (MLs); os metabolizadores normais ou rápidos (MRs) e os metabolizadores ultra-rápidos (MRs) e cada grupo apresenta diferentes perfis metabólicos (COUTTS, 1994). Os MLs possuem uma baixa taxa metabólica, enquanto que os metabolizadores ultra-rápidos apresentam esta taxa muito elevada. O grupo dos MRs ocupa posição intermediária entre os demais, apresentando velocidade de metabolização considerada normal ou padrão. Como consequência clínica deste polimorfismo genético ocorrem reações adversas ou tóxicas, ausência de resposta terapêutica ou ainda efeitos terapêuticos desejados quando doses padrão

de medicamentos são administrados de acordo com o perfil metabólico individual.

O objetivo deste trabalho é avaliar o polimorfismo genético responsável pela variabilidade nas respostas à terapêutica antidepressiva. Após uma revisão nos conceitos fundamentais relacionados à genética e às enzimas metabolizadoras de drogas serão apresentados exemplos de como estas variações no genoma (polimorfismo) alteram as respostas dos indivíduos (fenótipo) a estes agentes terapêuticos.

Biotransformação de Farmacos Antidepressivos

A biotransformação é um mecanismo de defesa do organismo que acelera a eliminação de substâncias estranhas e pode ocorrer em 2 fases distintas. Na primeira fase, os compostos químicos apolares são em geral inativados ou em alguns casos, ativados pela introdução de grupos polares através de reações de oxidação, redução e hidrólise. Na segunda fase, os compostos polares são inativados por processos de síntese ou conjugação, havendo ligação do fármaco ou de seu metabólito polar a um substrato endógeno, como por exemplo: o glicuronato, sulfato, acetato ou um aminoácido. O principal local de biotransformação é sem dúvida o fígado de onde podem ser obtidas através da homogeneização de seu tecido, três frações de interesse farmacológico: a fração microssômica, fração mitocôndrica e a fração solúvel.

O citocromo P450 (CYP 450) faz parte da fração microssômica e é responsável pelas reações de oxidação da maioria das drogas, inclusive antidepressivos e compreende muitas isoenzimas que estão envolvidas nas reações oxidativas do metabolismo de drogas. Essas isoenzimas são reunidas em subgrupos, tendo em vista a sequência de aminoácidos e são classificadas dentro de famílias (mínimo de 36% de similaridade na sequência de aminoácidos) e sub-famílias (mínimo de 70% de similaridade na sequência de aminoácidos). Um número arábico depois do prefixo CYP indica a família, depois do numeral arábico, há uma letra que designa a subfamília, por exemplo: CYP2D. O último dígito do sistema de nomenclatura do CYP 450 é um numeral arábico que designa uma isoenzima específica (por exemplo: CYP 2D6).

Substratos são as diversas substâncias, endógenas ou exógenas, metabolizadas pelas isoenzimas. Cada isoenzima pode ter afinidade estrutural por uma variedade de substratos e também um composto químico pode ser substrato

de uma ou de diversas isoenzimas. Além disso, o composto químico pode ser substrato de uma isoenzima e atuar como inibidor da mesma. Pode também inibir uma isoenzima que não esteja relacionada com seu processo de biotransformação ou induzir um aumento na atividade de certa isoenzima, sendo ou não substrato da mesma (COX *et al.*, 1995; HARA & ROCHA, 1998).

Das 11 famílias do citocromo P450 humano conhecidas que incluem 30 isoenzimas diferentes, apenas as famílias CYP 1, 2 e 3 são importantes na biotransformação de drogas antidepressivas. Dentro destas famílias, as isoenzimas 1A2, 2C19, 2D6 e 3A3/4 são reconhecidamente importantes no metabolismo dos antidepressivos (RIESENMAN, 1995).

Polimorfismo Genético e Sistema P450

O conhecimento das isoenzimas específicas do CYP 450 ganhou relevância pela constatação de que pelo menos em parte, a variabilidade na biotransformação de fármacos é determinada geneticamente. Isso teve início com a descoberta de que a esparteína (antiarrítmico) e a desibroquina (anti-hipertensivo) são metabolizadas em um padrão polimórfico de base genética, ou seja, existem indivíduos metabolizadores lentos e indivíduos metabolizadores rápidos. Posteriormente, descobriu-se que a velocidade de oxidação da esparteína e da hidroxilação da debrisoquina estão sob controle de um único gene responsável pela codificação de CYP 2D6 (COHEN & DE VANE, 1996, HARA E ROCHA, 1998).

A literatura mostra diversos estudos onde as variações na resposta aos antidepressivos é relacionada a simultânea abordagem farmacogenética sobre CYP450 com drogas teste específicas para CYP2D6 (desibroquina) e os dados indicam que a resposta anormal a um fármaco antidepressivo está relacionada com o genótipo ML, MR com atividade aumentada ou ultra-rápido para CYP2D6 ou CYP2C19 (BISHOP *et al.*, 1985; HOLLISTER *et al.*, 1984; LANE *et al.*, 1985; ALEXANDERSON *et al.*, 1975; DEMEDTS *et al.*, 1988). Assim, entre as enzimas polimórficas apenas as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 estão envolvidas no metabolismo de antidepressivos. A tabela 1 relaciona alguns antidepressivos que são

substratos dessas isoenzimas.

Devido a esse polimorfismo podem ser detectados três grupos populacionais distintos quanto ao perfil metabólico enzimático: os metabolizadores lentos (MLs) com características autossômicas recessivas; os metabolizadores rápidos (MRs) com atividade enzimática normal que possuem características autossômicas dominantes e os metabolizadores ultra-rápidos, cujo padrão de herança ainda não está completamente elucidado (COUTTS, 1994; HARA E ROCHA, 1998).

Quanto às manifestações fenotípicas, os indivíduos MLs apresentam uma taxa menor de biotransformação de fármacos antidepressivos metabolizados através da enzima polimórfica, este fato coloca-os em risco de sofrerem reações tóxicas. Já, os indivíduos metabolizadores ultra-rápidos apresentam risco de ausência de melhora ou progresso clínico, quando administradas doses usuais de antidepressivos (COUTTS, 1994).

Quanto às alterações genômicas, os MLs podem apresentar as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 com atividade deficiente ou ausência das mesmas, enquanto que os indivíduos metabolizadores ultra-rápidos apresentam uma duplicação no gene que codifica estas isoenzimas, fazendo com que estas apresentem atividade metabólica muito elevada. Lembrando-se que um indivíduo pode apresentar ambas, nenhuma ou apenas uma das isoenzimas com atividade fora do padrão considerado normal (BERTILSSON *et al.*, 1997).

Outro fato interessante refere-se aos fatores farmacogenéticos, envolvendo vários membros de uma mesma família. Estudos realizados em famílias com histórico de depressão mostram uma tendência de resposta terapêutica a um antidepressivo específico. Como a característica em questão é hereditária, esta seria transmitida através de gerações, explicando a especificidade. Neste caso, estes indivíduos apresentam uma atividade diminuída ou ausente a uma certa isoenzima P450 e a resposta fenotípica é obtida, apenas, quando são utilizados fármacos antidepressivos que não sejam metabolizados por estas isoenzimas polimórficas (ALEXANDERSON & BERTILSON, 1975).

TABELA 1 - Drogas antidepressivas substratos de isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19.

ISOENZIMA POLIMÓRFICA	DROGA ANTIDEPRESSIVA
CYP2D6	Fluoxetina, Fluvoxamina, Citalopram, Paroxetina, Amitriptilina, Imipramina Clomopramina, Desipramina, Nortriptilina, Maprotilina, Venlafaxina, Nefazodona.
CYP2C19	Citalopram, Clomipramina, Imipramina, Amitriptilina, Moclobemida.

Diferença entre Idiossincrasia e Farmacogenética.

A existência de marcantes variações na resposta a fármacos constitui um fato frequentemente considerado como idiossincrasia. Porém, a análise mais sistemática dessas variações trouxe evidências de que elas poderiam ocorrer preferencialmente em determinadas famílias ou em determinados grupos de indivíduos nas populações.

Essas observações aliadas à comprovação de que a ação dos fármacos no organismo depende de mecanismos enzimáticos, cuja produção é resultante da ação gênica e de que existe pronunciado polimorfismo enzimático nas populações humanas, fortalecem a hipótese de que existe um importante componente genético, envolvido nas variações de respostas a fármacos (BEIGUELMAN, 1983; TOLEDO FILHO & VIEIRA, 1990).

A comprovação desta hipótese através de inúmeros estudos, levou à definição de uma nova área da genética para a qual foi proposta a denominação de farmacogenética (THOMPSON & THOMPSON, 1990).

Denomina-se caráter farmacogenético qualquer característica individual envolvida na resposta de organismos a drogas. Pode-se considerar como caráter farmacogenético variações na resposta aos fármacos, como ocorre nos casos da metabolização da isoniazida e dos antidepressivos ou toda uma condição patológica decorrente da ação de fármacos no organismo, como na deficiência de glicose-6-fosfato-desidrogenase ou na hipertermia maligna.

A variabilidade de efeitos que ocorre quando um fármaco é testado em uma amostra da população ou é usado terapêuticamente em pacientes, embora a dose eficaz e modo de administração tenham sido cuidadosamente padronizados não detecta necessariamente o polimorfismo genético. Alguns indivíduos precisarão de uma dose maior ou menor que a dose considerada média para que se observe o mesmo efeito ou mesma concentração plasmática

após um intervalo de tempo padronizado. Isso constitui-se em idiossincrasia, ou seja, existe apenas um grupo de indivíduos na população que apresentam uma variação individual.

Diferentemente, fatores farmacogenéticos envolvem a ocorrência de grupos populacionais distintos dentro da população em geral.

Do ponto de vista genético, os casos de idiossincrasia sugerem a existência de controle poligênico, ou seja, vários genes seriam responsáveis por pequenos efeitos aditivos sobre a característica. Nestes casos, o efeito ambiental é relativamente grande em comparação ao pequeno efeito de cada um dos genes. Por exemplo, a atividade da isoenzima CY1A2 é induzida por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, tais como a fumaça do cigarro (BERTILSSON *et al.*, 1997). Por outro lado, na farmacogenética, as variações da resposta a fármacos são devidas à ação de um único gene principal e são conhecidas como caracteres farmacogenéticos de herança mendeliana.

Aspectos Clínicos sobre Farmacogenética dos Antidepressivos.

A maioria dos trabalhos, na literatura, que relacionam variações na resposta aos antidepressivos a fatores farmacogenéticos sobre CYP 450, conclui que a resposta anormal ao antidepressivo está relacionada com o genótipo ML, MR com atividade aumentada ou ultra-rápido para CYP2D6 ou CYP2C19 (BISHOP *et al.*, 1985; HOLLISTER *et al.*, 1984; LANE *et al.*, 1985; ALEXANDERSON & BERTILSSON, 1975; DEMEDTS *et al.*, 1988).

Outro fato interessante refere-se aos fatores farmacogenéticos, envolvendo vários membros de uma mesma família. Estudos realizados em famílias com histórico de depressão mostram uma tendência de resposta terapêutica a um antidepressivo específico. Como a característica em questão é hereditária, esta seria transmitida através de gerações, explicando a especificidade. Neste caso, estes indivíduos apresentam uma atividade diminuída

ou ausente a uma certa isoenzima P450 e a resposta fenotípica é obtida apenas quando são utilizadas fármacos antidepressivos que não sejam metabolizados por estas isoenzimas polimórficas (BOGUE *et al.* 1994).

Considerações Finais

Enquanto conceitualmente a idiosincrasia é uma sensibilidade individual aos efeitos de uma droga causada por fatores inerentes ou por constituintes corporais, podendo algumas vezes uma droga apresentar efeitos idiosincráticos contrários aos efeitos esperados. A farmacogenética tenta identificar as bases hereditárias de determinados grupos populacionais responsáveis pelas diferentes respostas a drogas. Portanto, pode se considerar que a farmacogenética está inserida na idiosincrasia como um de seus fatores inerentes. Ambas estão, portanto, interrelacionadas, mas constituem fenômenos diferencialmente envolvidos na variação de efeitos de drogas no organismo.

Os fatores genéticos interferem decisivamente na resposta terapêutica a diversos fármacos antidepressivos. Muitos casos de resistência ao tratamento, comumente registrados na prática psiquiátrica, podem ser explicados e resolvidos pela farmacogenética. Isto também se aplica aos casos de reações tóxicas ou adversas.

Não há como vislumbrar um avanço das pesquisas farmacogenéticas, enquanto geneticistas, bioquímicos e farmacologistas não unirem seus conhecimentos e trabalharem de maneira conjunta. Quando esta interação ocorrer, certamente haverá um grande progresso no tratamento não só de doenças psiquiátricas, mas também em outras áreas médicas. O grande beneficiado nesse caso será o próprio ser humano que poderá fazer uso de terapias mais adequadas e menos agressivas e que sobretudo respeitem a sua individualidade.

Referências Bibliográficas

- ALEXANDERSON, B.; BERTILSSON, L. Stereospecific hydroxylation of nortriptyline in man in relation to interindividual differences in its steady-state plasma level. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 4: 201-205, 1975.
- BEIGUELMAN, B. *Farmacogenética e sistemas sanguíneos eritrocitários*. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan, FUNCAMP 1983. 1312p..
- BERTILSSON, L.; DAHL, M. L.; TYBRING, G. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95 (suppl. 391): 14-21, 1997.
- BISHOP, D. S.; DUGAS, J. E. Nonlinear desipramine pharmacokinetics: a case study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5(1): 43-45, 1985.
- BITSCHI, A.; *et al.* Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5): 387-390, 1997.
- BOGUE, L. *et al.* Pharmacogenetic response to antidepressants in a multicase family with affective disorder. *Society of Biological Psychiatry*, 36: 467-471, 1994.
- BRANDÃO, M. L.; GRAEFF, F. G. *Neurobiologia das doenças mentais*. 2ª ed. São Paulo: Lemos, 1993, 643p.
- CHIBA, K.; *et al.* Effects of genetic defects in the CYP2C19 gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy. *Psychiatry Clinical Neuroscience*, 51(4): 253-257, 1997.
- COHEN, I. J.; DE VANE, C. L. Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Annals of Pharmacotherapy*, 30(12): 1471-1480, 1996.
- COUTTS, R.T. Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping. *Journal of Psychiatry Neurosciences*. 19(1): 30-44, 1994.
- COX, M. M.; LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L. - *Princípios de Bioquímica*. São Paulo: Savier, 1995.
- DAHL, M. L.; ELWIN, C. E.; TYBRING, G. Stereoselective disposition of mianserin in related to debrisoquine hydroxylation polymorphism. *Clinical Pharmacology Therapy*, 56: 176-183, 1994.
- DEMEDTS, P.; *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamic consequences of stereoselective drug metabolism in man. *Biochemical Pharmacology*, 37: 93-96, 1988.
- HARA, C.; ROCHA, F. L. Interações medicamentosas: Antidepressivos novos e sistema citocromo P450. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 47(1): 9-18, 1998.
- HEALY D.; LANGMAAK C.; SAVAGE M.. Suicide in the course of the treatment of depression. *Journal of Psychopharmacology*, 13(1): 94-99, 1999.
- HOLLISTER, L. E.; KISHIMOTO, A. Nortriptyline Kinetics Japanese and Americans. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 4: 171-172, 1984
- LANE, E. A.; POTTER, W. Z.; RUDORFER, M. V. Interethnic dissociation between debrisoquine and desipramine hydroxylation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 5(2): 89-92, 1985.
- MENDLEWIEZ, J.; SOUERY, D. Compliance and therapeutic issues in resistant depression. *International Clinical Psychopharmacology* 13(suppl.2): S13-S18, 1998.
- RIESENMAN, C. Antidepressant drug interactions and cytochrome P450 system: a critical appraisal. *Pharmacotherapy*, 15(6 Pt 2): 84S-99S, 1995.
- TOLEDO-FILHO, A.; VIEIRA, B. *Farmacologia Aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990, 340 p.

Recebido em: 20/09/00

Aceito em: 24/02/00