

O POLIMORFISMO DOS GENES CYP2C9 E VKORC1 E SUAS INFLUÊNCIAS NA AÇÃO ANTICOAGULANTE DA VARFARINA

Bruna Hypólito Gracia¹, Eliane Papa Ambrosio², Valter Augusto Della-Rosa²

RESUMO

A farmacogenética consiste no estudo das variações genéticas interindividuais relacionadas à resposta aos fármacos. Uma das famílias de genes responsáveis pela modulação do metabolismo de aproximadamente 80% dos medicamentos de uso clínico são os CYPs, dentre eles o Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9 (CYP2C9), cujas variantes influenciam no efeito anticoagulante da Varfarina. Em adição, variantes na enzima alvo deste fármaco, a Subunidade 1 do complexo Epóxido Redutase da Vitamina K (VKORC1) tem sido descritas em conjunto com os polimorfismos CYP para caracterização das classes de metabolizadores: rápidos, intermediários e lentos. De acordo com o genótipo e o metabolismo correspondente, são sugeridas doses individuais da Varfarina para melhor efeito do fármaco e também para evitar hemorragias e trombozes. A indicação de doses de acordo com o metabolismo individual vem de encontro com os ideais da medicina personalizada, cujo princípio é tratar pacientes com a dose correspondente da medicação apropriada baseada no genoma individual e étnico, utilizando a farmacogenética como ferramenta. Além das variações individuais são consideradas as variações populacionais étnicas, podendo as frequências alélicas de determinados polimorfismos variar de acordo com a descendência. Testes de genotipagem utilizando estes marcadores foram aprovados pelo FDA na indicação de dose na prescrição de Varfarina. A medicina individualizada é uma área em crescente expansão, esperando-se que no futuro esses testes sejam incluídos na rotina para todos os pacientes que iniciam o tratamento com esse fármaco.

Palavras-chave: *warfarina; citocromo P450; farmacogenética; medicina individualizada.*

POLYMORPHISMS OF GENES CYP2C9 AND VKORC1 AND ITS INFLUENCE IN THE ACTION OF WARFARINA ANTICOAGULANT

ABSTRACT

Pharmacogenetics is the study of inter-individual genetic variations related to drug response. One of the gene families which causes metabolism modulation in almost 80% of clinical drugs is CYPs, among which may be mentioned Cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9 (CYP2C9), whose variants affect Warfarin's anticoagulant effect. Further, the variants of the target enzyme of the drug, Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1 (VKORC1), have been described together with CYP polymorphisms to characterize the metabolizing classes as fast, intermediate and slow. Individual doses of Warfarin have been suggested according to the respective genotype and metabolism so that the drug would produce the best result and avoid hemorrhage and thrombosis. The idea of dispensing doses according to the particular metabolism meets the ideals of personalized medicine. Patients should be treated with a dose that corresponds to adequate medication based on the individual and ethnic genome, with pharmacogenetics as its tool. Ethnic population variations should also be taken into account coupled to the individual variation and requirement. This is due to the fact that allele frequencies of certain polymorphisms may vary according to ancestry. Genotyping tests with such markers have been approved by the FDA to prescribe Warfarin dosage. Individualized medicine is actually a growing theme and it is expected that in the near future these tests may be included in the protocol for all patients treated with the drug.

Keywords: *warfarin, cytochrome P450, pharmacogenetics, individualized medicine.*

INTRODUÇÃO

Garrod e Haldane, precursores da genética bioquímica humana, associaram as deficiências enzimáticas geneticamente

determinadas com a individualidade bioquímica, explicando reações incomuns à drogas e alimentos, surgindo deste modo o campo da farmacogenética. Na antiguidade, Pitágoras já alertava sobre as diferenças

¹ Programa de Especialização em Biotecnologia, Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá- UEM.

² Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética, Universidade Estadual de Maringá- UEM.



individuais quando da ingestão de alimentos, especialmente no caso do favismo. Na década de 50, várias reações adversas à drogas foram mostradas como causadas por variações enzimáticas determinadas geneticamente. A deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase explicava a anemia hemolítica, causada por ingestão de fava, e por uma variedade de drogas em alguns indivíduos (1).

A farmacogenética lida com os fatores genéticos que controlam a disponibilidade e cinéticas de drogas no organismo. Esta área do conhecimento evoluiu muito nas últimas décadas, e tem como sua maior promessa contribuir na individualização terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo e na dose adequada para cada indivíduo (2). A farmacogenômica é uma área mais recente, que surgiu da união da farmacogenética com a genômica e a biotecnologia. Assim, enquanto a farmacogenética investiga a variabilidade genética dos indivíduos com relação às drogas específicas, a farmacogenômica é baseada na informação da atividade funcional e na expressão diferencial de genes relacionados com a etiologia da doença. Ambas têm a mesma proposta, que consiste em entender as razões que levam às diferentes respostas humanas aos xenobióticos (3).

Cada indivíduo é o produto da interação de seus genes e o ambiente onde vive. As variações observadas na resposta a um fármaco podem ser decorrentes de vários fatores como patologias, idade, fatores ambientais e genéticos. Considerando que os fatores genéticos podem contribuir fortemente na resposta individual de cada fármaco, mesmo que uma terapia possa ser eficaz para um subgrupo de pacientes, poderá causar efeitos colaterais, não possuir resposta terapêutica adequada ou ter toxicidade em outros subgrupos. O genoma do indivíduo é um fator importante na variabilidade de efeitos da droga (4). Adicionalmente, a farmacogenômica e a farmacogenética têm aplicabilidade nas diversas fases dos ensaios clínicos. Nos estudos pré-clínicos ou na fase I, a genotipagem pode ser útil para excluir ou incluir grupos genômicos particulares e definidos, com o objetivo de aumentar as possibilidades de um fármaco em se mostrar seguro. No entanto, este tipo de pré-identificação apresenta algumas reservas por parte das autoridades reguladoras governamentais, como por exemplo a FDA (Food and Drug Administration) devido ao risco

de algumas reações adversas graves poderem não ser identificadas nos restantes grupos. Uma alternativa para isso seria a utilização da farmacogenômica, ou a farmacogenética, na fase inicial dos ensaios clínicos para se assegurar que as populações dos estudos são representativas da população em geral, notadamente em nível das variações genéticas associadas ao metabolismo. Esta situação pode ajudar favoravelmente a minimizar o risco de viés do ensaio ou a diminuir o risco de um fármaco falhar num estado muito avançado do seu desenvolvimento, aumentando a segurança do produto final (5).

Nos ensaios clínicos de fase mais avançada (II ou III), a farmacogenômica e a farmacogenética podem ser usadas de forma retrospectiva para identificar geneticamente grupos definidos que têm um elevado risco de desenvolver reações adversas graves, ou de forma prospectiva, em que se podem testar novos fármacos em sub-populações de indivíduos que se acredita responderem melhor (6).

Dentre os genes mais estudados relacionados ao metabolismo de drogas, destaca-se a superfamília do Citocromo P450 (CYP). Esta é uma superfamília de hemoproteínas que desenvolve um importante papel na biotransformação de vários xenobióticos e componentes endógenos (7). As enzimas da família CYP metabolizam aproximadamente 80% dos medicamentos de uso clínico. Variações nos genes CYP podem determinar as doses a serem prescritas de acordo com o metabolismo individual e a eficácia do fármaco (8). As inúmeras variantes dos genes CYP estão descritas no endereço eletrônico: www.cypalleles.ki.se.

A Varfarina é um dos medicamentos da classe dos anticoagulantes orais cumarínicos amplamente utilizada na prevenção e tratamento de doenças cardíacas e vasculares, como infarto no miocárdio, tromboes venosas e arteriais e tromboembolismo (9). Existe uma grande variação interindividual na resposta aos cumarínicos, uma vez que a farmacocinética e a farmacodinâmica do medicamento variam de acordo com fatores ambientais e genéticos. Embora este agente seja indispensável no tratamento, o ajuste individual de dose não é tão simples devido à grande variação interindividual na resposta a essa droga. Uma dose insuficiente pode resultar na falha na

prevenção trombótica, assim como uma dose elevada pode acarretar hemorragias. A Varfarina é uma mistura racêmica entre S-Varfarina e R-Varfarina, ambas diferem tanto em potencialidade como em metabolismo. A S-Varfarina é 5 vezes mais potente do que a forma R e metabolizada em grande parte pelos genes do Citocromo P450, principalmente CYP2C9 (Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9 - MIM601130), e influenciada pelo VKORC1 (Subunidade 1 do complexo Epóxido Redutase da Vitamina K - MIM608547) (10-12). A primeira associação direta entre a dosagem de Varfarina e os polimorfismos do gene CYP2C9 foi descrita em 1999 (13), enquanto a associação com os polimorfismos do VKORC1 foi descrita em 2004 (14).

METABOLIZAÇÃO DOS FARMÁCOS

Indivíduos diferentes podem responder de forma diferente a uma dose pré-definida como dose ideal (ou dose-padrão), de acordo com a capacidade de absorção do fármaco, adicionalmente pela ausência de importantes enzimas do metabolismo dos fármacos, ou pela presença de variantes alélicas, os denominados polimorfismos genéticos (6). Uma pequena alteração no metabolismo destes fármacos pode ser responsável pela toxicidade do mesmo, podendo causar efeitos adversos muito graves que podem ser potencialmente fatais em determinados indivíduos (15).

Os polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras permitem a distinção de três subgrupos com diferentes capacidades de transformar fármacos em metabólitos. Indivíduos capazes de metabolizar os fármacos com eficiência são chamados metabolizadores rápidos, os que têm deficiência no metabolismo, devido à mutação ou deleção em ambos os alelos do gene, são denominados metabolizadores lentos. Ainda, indivíduos com uma super expressão da enzima são chamados metabolizadores ultra-rápidos. Metabolizadores lentos podem apresentar reações adversas, toxicidade ou diminuição da eficácia com doses-padrão de

um determinado fármaco. Porém, para um metabolizador ultra-rápido, a dose padrão pode ser insuficiente para produzir o efeito desejado, ou, ao contrário, caso o metabólito seja a substância ativa, esta dose padrão pode resultar em efeitos tóxicos, pelo fato do organismo atingir rapidamente concentrações mais elevadas do metabólito ativo do que as obtidas em indivíduos com capacidade normal de metabolismo para o fármaco em questão.

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 (16).

Existem mais de 30 famílias de enzimas CYP metabolizadoras de fármacos em humanos e todas possuem variações genéticas polimórficas e compõem a superfamília Citocromo P450 (www.cypalleles.ki.se). Na Tabela 1 estão contidos alguns exemplos das famílias e os genes específicos relacionados ao metabolismo de drogas, seus alelos de importância funcional e as principais drogas metabolizadas, como a Varfarina. Sua metabolização acontece principalmente pelo produto do gene CYP2C9, destacando as variantes alélicas *2 (430C>T) e *3 (1075A>C) (17).

A eficácia dos fármacos não é influenciada somente pelas variações nos genes relacionados ao metabolismo direto dos mesmos, mas também em genes que codificam receptores e transportadores, como é o exemplo um promotor variante no alvo molecular da Varfarina, o VKORC1, que influencia efetivamente nas dosagens individuais requeridas. VKORC1 codifica a proteína epóxi redutase da vitamina K, a enzima-alvo da Varfarina. Este fármaco inibe a subunidade C1 da VKORC1, reduzindo, desta forma, a regeneração da vitamina K epóxi e indiretamente diminuindo a produção dos fatores do complexo da protrombina.

Tabela 1. Alguns dos genes polimórficos do Citocromo P450 envolvidos no metabolismo de drogas (18).

Família	Gene	Alelos de importância funcional*	Drogas metabolizadas
CYP1	CYP1A2	Alelos de importância funcional ↑ e ↓	Cafeína Propranolol
CYP2	CYP2C9	Alelos de importância funcional ↑ e ↓ e 0	Bloqueadores dos receptores da angiotensina II Drogas antiinflamatórias não-esteróides Metronidazol Hipoglicêmicos orais Varfarina
CYP2C19		Alelos de importância funcional ↓ e 0	Antiepiléticos Antidepressivos Ansiolíticos
CYP2D6		Alelos de importância funcional ↑ e ↓ e 0	Antiarrítmicos Antidepressivos Antipsicóticos Bloqueadores β-adrenérgicos Analgésicos narcóticos
CYP3	CYP3A4	Alelos de importância funcional ↑ e ↓ e 0	Acetaminofeno Fungicidas Cocaína Codeína Ciclosporina A Diazepam Eritromicina Estatinas redutoras de colesterol Taxol Varfarina

↑, um ou mais alelos com atividade aumentada; ↓ um ou mais alelos com atividade reduzida; 0, um ou mais alelos sem atividade.

Variantes deste gene estão significativamente associadas com a sensibilidade dose resposta deste fármaco (19). A Tabela 2 mostra alguns exemplos dos efeitos dos polimorfismos gênicos na resposta às drogas. Em alguns casos, há uma combinação de mais de um polimorfismo para indicar a resposta individual ao fármaco, incluindo a Varfarina. Pessoas heterozigotas para os polimorfismos dos genes CYP2C9 e VKORC requerem uma dose menor da Varfarina para manter o nível de coagulação.

Em geral, essas pessoas possuem baixa atividade catalítica, fazendo com que a droga permaneça por mais tempo e em maior concentração no sangue, necessitando, desta forma, de dose manutenção menor, sob pena de apresentarem hemorragias importantes no curso do tratamento com as doses convencionais. Pacientes com testes positivos para estes genótipos são considerados hipersensíveis, estando indicado o uso de outro derivado cumarínico, cujo metabolismo não dependa do Citocromo P450 (20).

Tabela 2. Exemplos de efeitos de polimorfismos gênicos na resposta a drogas [21].

Gene	Enzima	Droga	Resposta clínica
CYP2D6	Citocromo P4502D6	Codeína	Pessoas homozigóticas para a mutação inativadora não metabolizam codeína em morfina e assim não experimentam nenhum efeito analgésico.
CYP2C9	Citocromo P4502C9	Varfarina	Pessoas heterozigóticas para um polimorfismo precisam de uma dose menor de varfarina para manter a anticoagulação.
VKORC1	Vitamina K epóxido redutase	Varfarina	Pessoas heterozigóticas para um polimorfismo precisam de uma dose menor de Varfarina para manter a anticoagulação.
NAT2	N-acetil transferase 2	Isoniazida	Pessoas homozigóticas para polimorfismos de acetilação lenta são mais suscetíveis a toxicidade por isoniazina
TPMT	Tiopurina S-metiltransferase	Azatioprina	Pessoas homozigóticas para uma mutação inativadora desenvolvem toxicidade grave se tratadas com doses padrões de azatioprina
ADRB2	Receptor adrenérgico	β Albuterol	Pessoas homozigóticas para um polimorfismo ficam piores com uso regular de albuterol
KCNE2	Canal de potássio operado por voltagem	Claritromicina	Pessoas heterozigóticas para um polimorfismo são mais suscetíveis a arritmias com risco à vida.
SUR1	Receptor 1 de sulfonilureia	Sulfonilureias	Pessoas heterozigóticas para um polimorfismo exibem sensibilidade reduzida a secreção de insulina estimulada por sulfonilureia.
F5	Fator V de coagulação (Leiden)	Contraceptivos orais	Pessoas heterozigóticas para um polimorfismo têm risco aumentado para trombose venosa.

Diferentes estudos sugerem doses específicas para os genótipos resultantes da combinação de diversos polimorfismos para cada fármaco (22; 23). Em 2007, o FDA atualizou o rótulo da Varfarina encorajando, mas não requisitando, o teste farmacogenético para pacientes que utilizam o medicamento. A partir de 2010 foi incluída no rótulo do medicamento uma tabela (Tabela 3) com as doses recomendadas de acordo com os genótipos para o gene CYP2C9, incluindo as variantes *1,*2 e *3 combinados com as variantes para o gene VKORC1. O alelo selvagem *1 combinado com

o genótipo GG está relacionado com a metabolização rápida desta droga, sendo neste caso necessárias maiores doses de manutenção. Os indivíduos que apresentam o alelo *2 e que são heterozigotos para VKORC1, requerem doses um pouco menores e tem metabolização intermediária. Os indivíduos exclusivamente variantes (*2 e *3) e com o alelo A são os que possuem metabolização mais lenta e requerem as menores doses. Estes indivíduos são os mais susceptíveis a hemorragias decorrentes de tratamento com doses padrão de Varfarina.

Tabela 3. Variação de dose recomendada para Varfarina (mg/dia) pelo FDA (22).

Genótipo <i>VKORC1</i>	Genótipo <i>CYP2C9</i>						(mg/dia)
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	(mg/dia)
AG	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	(mg/dia)
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2	(mg/dia)

MEDICINA INDIVIDUALIZADA

A medicina individualizada, ou personalizada, tem avançado como uma das estratégias predominantes com grandes perspectivas para as próximas décadas de muitas companhias farmacêuticas, institutos biotecnológicos, centros médicos e institutos nacionais de saúde. O princípio básico deste tipo de iniciativa é tratar pacientes com a dose correta da medicação apropriada baseada no genoma individual e étnico, utilizando a farmacogenética como ferramenta (24).

O medicamento indicado para uma pessoa, nem sempre pode ser eficaz para outra, acometida pela mesma doença. A resposta positiva em um paciente pode desencadear reações indesejáveis em outro. Por meio da farmacogenética é possível identificar os fatores genéticos que explicam a variabilidade individual na resposta aos medicamentos (25).

Atualmente a prescrição de medicamentos é feita essencialmente com base no diagnóstico clínico; e em eventuais comorbidades que levem o médico, a dar preferência, a um ou outro medicamento, em função de potenciais efeitos adversos ou, de alguma peculiaridade do paciente, relacionada especialmente à idade, função hepática e/ou renal, gestação ou lactação. O que existem são tentativas de individualização terapêutica, onde se considera o paciente como um todo, mas não se levando em conta os fatores genéticos individuais, que podem interferir, tanto na eficácia, quanto na toxicidade dos fármacos (4). Estima-se que somente um terço dos indivíduos obtém benefícios terapêuticos a partir de medicamentos prescritos, enquanto em dois terços, o medicamento não atua como esperado, ou é

pouco tolerado. As taxas de eficácia para a terapia medicamentosa apresentam uma variação muito alta; portanto, crescem os esforços para definir a terapêutica mais acertada para cada indivíduo (26). No caso dos anticoagulantes, o efeito ocorre em 24h após a administração do fármaco, contudo o pico do efeito anticoagulante é atingido entre 72 a 96h (27), ou seja, entre dois a cinco dias. A individualização da dose baseada no genótipo para metabolização da Varfarina (Tabela 3) contribui para o maior bem estar do paciente, diminuindo os riscos de hemorragias constantes.

A idéia da medicina personalizada, preventiva e direcionada surgiu para alento globalizado. O paciente frequentemente acompanhado tem menos chances de desenvolver doenças graves, assim como familiares com risco genético aumentado. Desta forma diminuem os gastos com internações, cirurgias e os riscos de complicações. Aliada a farmacogenética, cada paciente recebe doses e medicamentos condizentes com a resposta do seu organismo, responde com maior eficácia e rapidez aos tratamentos, melhora a condição de vida e evita intoxicações e gastos desnecessários, particulares ou estatais (4).

POLIMORFISMOS POPULACIONAIS

A variabilidade genética passou a ser estudada, mesmo antes que as técnicas de biologia molecular permitissem determinar o genótipo individual de receptores e enzimas metabólicas, pois já se observava diferenças nas respostas a fármacos, as quais estavam relacionadas a diferenças étnicas (4).

Com o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano, vários perfis genômicos de

diversas categorias estão se tornando disponíveis para identificação de genes associados a fenótipos de interesse. Neste campo, as possibilidades de pesquisa em farmacogenética tiveram crescente expansão, graças também aos dados gerados pelo Consórcio Internacional HapMap. Este projeto propôs a construção de um mapa de haplótipos de alta densidade, utilizado como uma importante ferramenta de estudos de fenótipos complexos, como a resposta diferencial às drogas relacionadas a diferentes etnias. Numa determinada população, respostas anormais a medicamentos podem ocorrer devido às peculiaridades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas, decorrentes de um polimorfismo genético frequente nesta população (28).

Por exemplo, as frequências alélicas de CYP2C9*2 e CYP2C9*3 são consideravelmente diferentes entre as várias etnias. Em caucasianos, as frequências alélicas *2 e *3 estão entre 8% a 20% e; 6% a 10%, respectivamente. Estas variantes são menos prevalentes em países da Ásia e Populações Afro-Americanos. A variante *2 não está presente em populações asiáticas, estando presente em 2 a 4% da população de Afro-Americanos. A variante *3 está presente em 1-4% dos asiáticos e 1 a 2% dos Afro-Americanos (29).

Quando presentes em descendentes de populações africanas, as variantes *2 e *3 estão associadas a eficácia da Varfarina administrada em doses menores, observado também em brasileiros negros (8). Na população brasileira, tanto os genótipos *2/*2 (4 a 5%) quanto *1/*2 e *1/*3 (30%) têm risco de desenvolverem hemorragias quando doses convencionais deste fármaco são administradas (30).

BIOMARCADORES

Em decorrência da variabilidade genética populacional é comum prever à probabilidade de uma pessoa portar uma variante genética que influencie a suscetibilidade a determinada doença ou resposta a certa droga. Há por isso uma necessidade de identificar métodos que permitam prever a resposta à terapêutica por meio da identificação de biomarcadores específicos e individuais, para cada caso (5).

Um marcador pode ser definido como uma característica que é medida e avaliada de forma objetiva, como um indicador de um processo biológico normal, de um processo patogênico, ou de uma resposta farmacológica a uma intervenção terapêutica. Os biomarcadores utilizados em testes diagnósticos indicam os níveis de atividade biológica no organismo, que podem ser níveis dentro dos parâmetros considerados normais ou alterados. Os biomarcadores genéticos são eficientes na identificação e monitoramento da resposta terapêutica, evitando efeitos tóxicos e permitindo um ajuste na dose dos fármacos de forma a otimizar a sua eficácia e segurança (31).

Estes biomarcadores podem ser classificados segundo a sua utilização específica: resposta clínica e diferenciação dessa mesma resposta, identificação do risco, seleção da dose ideal, susceptibilidade, resistência e diagnóstico diferencial das doenças, e ainda polimorfismos dos alvos da terapêutica (32).

Os testes para detectar variações nas enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos ganham importância na medida em que poderão auxiliar a previsão da resposta à terapêutica de um determinado indivíduo, permitindo o ajuste da dose logo no início do tratamento (33).

Na análise molecular à sensibilidade a varfarina são avaliados variantes polimórficas dos genes VKORC1 e CYP2C9, no intuito de auxiliar na determinação da dose terapêutica de maneira individualizada, permitindo o direcionamento de um tratamento adequado, cujo risco de sangramento ou anticoagulação excessiva esteja minimizado. Além disto, a identificação, de fatores genéticos que predisponham a ocorrência destas complicações, é útil também para determinar a frequência da monitoração terapêutica. Estudos moleculares são recomendados para pacientes que utilizam ou irão utilizar Varfarina (34).

Estudos de associação genômica ampla (GWAS) permitem uma pesquisa sistemática do genoma como um todo para fatores genéticos e que causam qualquer característica hereditária. Esta metodologia tem identificado com sucesso diferentes locos de suscetibilidade para doenças comuns e tem sido utilizada como ferramenta para

identificação de marcadores farmacogenéticos populacionais. Em 2007, o FDA aprovou a inclusão na bula da Varfarina a indicação de dose e efeitos baseada na genotipagem dos genes CYP2C9 e VKORC1. Além disso, o FDA recomenda o teste genético para estas variantes antes do início do tratamento (35; 36). De acordo com Takeuchi e colaboradores (37), um terceiro marcador deve ser incluído, CYP4F2, baseado em estudos de GWAS. Os autores sugerem que uma pequena variante deste gene está presente na população caucasiana, e que os efeitos na variação de dose da Varfarina podem ser explicados por este polimorfismo.

Existem ainda testes comercialmente disponíveis, como, o teste da Roche Diagnostic's, o AmpliChip P450® (www.molecular.roche.com), uma opção que se baseia na tecnologia de microarranjos de DNA e oferece uma plataforma que inclui alguns genes da família do Citocromo P450, como CYP2D6 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo de fármacos muito utilizados como as benzodiazepinas, antiepiléticos, antidepressivos, antipsicóticos, bloqueadores adrenérgicos de tipo β , entre outros (38).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A farmacogenética e farmacogenômica são áreas em ascensão, apresentando possibilidades bastante promissoras para o aprimoramento de terapias, redução da toxicidade e elevação da eficácia de drogas, através da otimização da escolha do tratamento mais adequado, individualização de doses e descoberta de novos alvos. Com a informação cada vez mais difundida de que as respostas aos medicamentos podem ser influenciadas por determinados genótipos, bem como a inclusão de testes de genotipagem que auxiliem as decisões terapêuticas, acredita-se que as respostas medicamentosas se tornem cada vez mais eficazes.

Os metabolizadores lentos para Varfarina (*2*3) são os que atualmente mais podem ser beneficiados com a aplicabilidade da farmacogenômica, pois recebendo a dose ideal de manutenção de acordo com o genótipo, diminuem os riscos de hemorragias decorrentes do tratamento. A FDA aprovou a

inclusão da tabela de genótipos nos EUA, estudos indicam que as mesmas variantes estão presentes na população brasileira [30] e que esta também pode se beneficiar se esta informação for incluída no rótulo do medicamento. O ideal é que o teste de genotipagem fosse incluído na rotina laboratorial e com o número crescente de exames, estes poderiam ser incluídos em planos de saúde, tornando os custos mais acessíveis à população.

A medicina individualizada é um campo crescente, entretanto para a implementação bem sucedida ainda se faz necessária a capacitação dos profissionais envolvidos na interpretação coerente dos testes farmacogenéticos e disponibilidade de diretrizes clínicas para a prescrição de fármacos com base nos resultados desses testes. Assim, ficam assegurados os ideais de otimização individual de tratamento, desenvolvimento mais eficaz de terapias, e, conseqüentemente melhores resultados clínicos e qualidade de vida para os pacientes.

Bruna Hypólito Gracia, Eliane Papa Ambrosio, Valter Augusto Della-Rosa.

Endereço para correspondência: Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética – sala 13 Universidade Estadual de Maringá- UEM Av Colombo, 5790, Jd. Universitário Maringá, Paraná- Brasil. 87020-900 E-mail: vadrosa@uem.br

Recebido em 10/12/2013

Revisado em 20/02/2014

Aceito em 19/05/2014

REFERÊNCIAS

- (1) VOGEL, F.; MOTLSKY, A.G. Ação Gênica: doenças genéticas (cap.7). In: **Genética Humana: Problemas e Abordagens**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.275-276, 2000.
- (2) EMERICK, M.C; MONTENEGRO, K.B.M; DEGRAVE, W. **Novas tecnologias na genética humana: avanços e impactos para a saúde /Organizadores**. Rio de Janeiro: GESTEC-Nit, p.252, 2007.
- (3) ARRANZ, M. J.; KERWIN, R. W. Advances in the pharmacogenetic prediction of antipsychotic response. **Toxicology**, v.192, n.1, p.33-35, 2003.
- (4) CREWS, K. R.; HICKS, J. K.; PUI, C. H.; RELLING, M. V.; EVANS, W. E. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.92, n.4, p. 467-475, oct. 2012.
- (5) GROBHENNIG, A.; ZIEGLER, A.; KOCH, A.; KROCKENBERGER, K. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. **Human Genetics**, v. 131, n. 10, p.1627–1638, oct. 2012.
- (6) SHIN, J.; KAYSER, S. R.; LANGAEE, T. Y. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 66, n. 7, p. 625-37, apr. 2009.
- (7) HASLER, J. A. Pharmacogenetics of cytochromes P450. **Molecular Aspects of Medicine**, v. 20, n. 1-2, p. 12-24; 25-137, 1999.
- (8) KURTZ, S. G.; BOTTON, R. M. Pharmacogenomics of warfarin in populations of African descent. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 2, p. 334-346, feb. 2013.
- (9) WYSOWSKY, D. K.; NOURJAH, P.; SWARTZ, L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. **Archives of Internal Medicine**, v. 167, p.1414-1419, 2007.
- (10) ANSELL, J.; HIRSH, J.; DALEN, J.; BUSSEY, H.; ANDERSON, D.; POLLER, L.; JACOBSON, A.; DEYKIN, D.; MATCHAR, D. Managing oral anticoagulant therapy. **Chest Journal**, v. 119, n.1, p.22S-38S, jan. 2001
- (11) GARCIA, D.; REGAN, S.; CROWTHER, M.; HUGHES, R.A.; HYLEK, E.M. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population. **Chest Journal**, v.127, n.6, p.2049-2056, jun. 2005.
- (12) HIRSH, J.; FUSTER, V.; ANSELL, J.; HALPERIN, J. L. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. **Journal**

of the American College of Cardiology, v.41, n.9, p.1633-1652, may 2003.

(13) AITHAL, G. P.; DAY, C. P.; KESTEVEN, P. J.; DALY, A. K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. **The Lancet**, v.353, n.9154, p.717-719, feb. 1999.

(14) ROST, S.; FREGIN, A.; IVASKEVICIUS, V.; CONZELMANN, E.; HÖRTNAGEL, K.; PELZ, H.J.; LAPPEGARD, K.; SEIFRIED, E.; SCHARRER, I.; TUDDENHAM, E.G.; MÜLLER, C.R.; STROM, T.M.; OLDENBURG, J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. **Nature**, v.427, n.6974, p.537-541, feb. 2004.

(15) TOMALIK, S. D.; LAZAR, A.; FUHR, U.; KIRCHHEINER, J. The Clinical Role Genetic Polymorphisms in Drug Metabolizing Enzymes. **Pharmacogenomics Journal**, v.8, n.1, p.4-15, feb. 2008.

(16) FONTANA, V.; PUHL, A. C.; PEDRINI, F.; FALKENBERG, M.; COFRE, J. O conceito de gene está em crise. A farmacogenética e a farmacogenômica também? **Revista Biotemas**, v.19, n.3, p.87-96, set. 2006.

(17) PRADO, C. M. **Desenvolvimento de metodologia para a determinação dos genótipos principais dos genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9: aplicação farmacogenética**. 2009. 103f. Tese (Mestrado em biotecnologia) USP/ Instituto Butantan/IPT, São Paulo, 2009.

(18) NUSSBAUM, R. L.; McINNES, R. R.; WILLIARD, H. F. **Farmacogenética e Farmacogenômica** (cap. 18). In: Thompson & Thompson – Genética Médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 431, 2002.

(19) RIEDER, M. J.; REINER, A. P.; GAGE, B. F.; NICKERSON, D. A.; EBY, C. S.; MCLEOD, H. L.; BLOUGH, D. K.; THUMMEL, K. E.; VEENSTRA, D. L.; RETTIE, A. E. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. **The New England Journal of Medicine**, v.352, n.22, p.2285–2293, jun. 2005.

(20) LIMA, A. F.; REIS, J.; SERRANO, F.; BORGES, A. Hipersensibilidade à varfarina que abordagem? **Acta Medica Portuguesa**, v.23, n.4, p.727-730, nov. 2009.

(21) JORDE, L. B.; CAREY, J. C.; BAMSHAD, M. J.; WHITE, R. L. Genética e Medicina Personalizada (cap. 14). In: **Genética Médica**. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 286, 2010.

(22) ERIKSSON, N.; WADELIUS, M. Prediction of warfarin dose: why, when and how? **Pharmacogenomics**, v.13, n.4, p.429-440, mar. 2012.

(23) AVERY, P. J.; JORGENSEN, A.; HAMBERG, A. K.; WADELIUS, M.; PIRMOHAMED, M.; KAMALI, F.; EU-PACT STUDY GROUP. A proposal for an individualized pharmacogenetics-based warfarin initiation dose regimen for patients commencing anticoagulation therapy. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.90, n.5, p.701-706, nov. 2011.

(24) KHOURY, M. J.; GWINN, M. L.; GLASGOW, R. E.; KRAMER, B. S. A population approach to precision medicine. **American Journal of Preventive Medicine**, v.42, n.6 p.639–645, jun. 2012.

(25) SHETTY, S.; GAIKWADA, T.; GHOSHA, K.; KULKARNI, B.A.; KULKARNI, B. V.; ROSS, C.C. Influence of CYP2C9 and VKORC1 gene polymorphisms on warfarin dosage, over anticoagulation and other adverse outcomes in Indian population. **European Journal of Pharmacology**, v.3, n.1, p.80–84, jun. 2013.

(26) MONÇORES, M. W.; PEREIRA, B. S.; GOUVEA, L. F. S.; CAVALIERI, B. C.; BALIEIRO, H. M.; TARDIN, O. M.; ALVES, T. O.; GIRO, C.; RIBEIRO, G. S.; MESQUITA, E. T. Medicina individualizada aplicada à cardiologia. **Revista da SOCERJ**, v.21, n.3, p.184-193, mai./jun. 2008.

(27) LIMA, A. F.; REIS, J.; SERRANO, F.; BORGES, A. Hipersensibilidade à varfarina que abordagem? **Acta Medica Portuguesa**, v.23, n.4, p.727-730, nov. 2009.

(28) EVANS, W. E. Pharmacogenomics Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. **The New England Journal of Medicine**, v.348, n.6, p.538-549, feb. 2003.

(29) YIN, T.; MIYATA, T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 – rationale and perspective. **Thrombosis Research**, v.120, n.1, p.1-10, dec. 2007.

(30) BOTTON, M. R.; BANDINELLI, E.; ROHDE, L. E.; AMON, L. C.; HUTZ, M. H. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v.72, n.3, p.442-250, sep. 2011.

(31) GRANT, S.; HAKONARSON, H. Recent Development in Pharmacogenomics from Candidate Genes to Genome Wide Association Studies. **Future Drugs**, v.7, n.4, p.371-393, jul. 2007.

(32) LIN, D.; HOLLANDER, Z.; MEREDITH, A.; MCMANUS, B.M. Searching for "omic" biomarkers. **Canadian Journal of Cardiology**, Suppl. 9A-14A, jun. 2009.

(33) GOUVEIA, N.
Farmacogenômica/Farmacogenética: Realidades e Perspectivas na Prática Clínica. 2009. 128f. Tese (Mestrado em Tecnologias do Medicamento) Universidade de Coimbra, Coimbra, 2009.

(34) KRYNETSKIY, E.; MCDONNELL, P. Building individualized medicine: prevention of adverse reactions to warfarin therapy. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.322, n.2, p.427-434, may. 2007.

(35) **FDA approves updated warfarin (Coumadin) prescribing information**. Disponível em :<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967.htm>, acesso em 10 de março de 2014.

(36) **FDA clear genetic lab tests for warfarin sensitivity**. Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/2007/ucm108984.htm>, acesso em 10 de março de 2014.

(37) TAKEUCHI, F.; MCGINNIS, R.; BOURGEOIS, S.; BARNES, C.; ERIKSSON, N.; SORANZO, N.; WHITTAKER, P.; RANGANATH, V.; KUMANDURI, V.; MCLAREN, W.; HOLM, L.; LINDH, J.; RANE, A.; WADELIUS, M.; DELOUKAS, P. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. **PLoS Genetics**, v. 5, n. 3. p. 433, mar. 2009.

(38) **ROCHE MOLECULAR SYSTEMS. Inc: AmpliChip CYP450 Test for in Vitro**

Diagnostic Use. Disponível em: <www.molecular.roche.com>, acesso em 12 de agosto de 2013.