

A multilocus approach to the antihypertensive pharmacogenetics of hydrochlorothiazide

Zee AM, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Klungel OH, Boerwinkle E

Comentários: Christian Kieling¹, Flávio D. Fuchs¹

RESUMO DO ESTUDO

O presente trabalho é um estudo de casos e controles aninhado à coorte GERA (Genetic Epidemiology of Responses to Antihypertensives), na qual 585 pacientes com hipertensão arterial primária foram tratados com hidroclorotiazida (25 mg) em monoterapia por quatro semanas. Os participantes foram divididos em três grupos de acordo com a resposta ao tratamento. O primeiro tercil (n = 195) constituiu o grupo dos respondedores (casos), enquanto que o último tercil foi designado como grupo dos não-respondedores (controles). No primeiro grupo, a pressão diastólica baixou em média $15,8 \pm 5$ mmHg, enquanto que no segundo a redução foi de 0 ± 5 mmHg. Ambos os grupos foram genotipados para 45 polimorfismos de 19 diferentes genes.

Utilizando o método proposto por Hoh¹ para análise multilocus, o modelo que mais bem explicou a variação dos níveis diastólicos, em função do uso do fármaco, incluiu três polimorfismos de dois genes – a saber, dois no gene para o promotor da subunidade alfa do canal de sódio e um no gene para a enzima óxido nítrico sintase endotelial. Pacientes com o haplótipo GA/GA no gene para a subunidade do canal de sódio apresentaram a razão de chances (RC) de 5,2 (IC 95% 1,6 - 16,5) de serem respondedores se comparados aos portadores do haplótipo CT/CT. Do mesmo modo, aqueles com o genótipo GG para o polimorfismo de nucleotídeo único analisado no gene para o óxido nítrico sintase tiveram a RC de 2,2 (IC 95% 1,3 - 3,8) de terem seus níveis pressóricos diastólicos reduzidos pelo tratamento com hidroclorotiazida em comparação a sujeitos com o genótipo GT.

COMENTÁRIOS

A farmacogenética ainda é uma fronteira em maturação. Revisões e discussões na literatura são tão frequentes quanto artigos originais. O trabalho aqui descrito traz uma inovação em relação a outros estudos, na medida em que propõe uma análise que

inclui diversos polimorfismos simultaneamente (multilocus). Como todo o estudo de casos e controles, seu principal viés pode estar na presença de variáveis outras além daquela em estudo que possam estar agindo como confundidoras.

Os autores conseguiram demonstrar a associação do haplótipo (combinação de genótipos) de um gene e do genótipo de outro gene com o *status* de respondedor ou não ao uso de hidroclorotiazida para a redução dos níveis pressóricos diastólicos.

Em termos de validade externa, a exclusão de pacientes com comorbidades ou em uso de outras drogas deixa a desejar. Não se pode perder de vista, entretanto, que o delineamento, bem como o objetivo do estudo – reduzir a variabilidade fenotípica –, requerem uma homogeneização da amostra. Outra limitação do estudo é o de não incluir desfechos primordiais, mas isso seria difícil pelo pequeno tempo de acompanhamento da coorte.

A ausência de função biológica conhecida para os dois polimorfismos que compõem o haplótipo da subunidade do canal de sódio é explicada pelos autores pelo hipotético desequilíbrio de ligação com a mutação efetivamente funcional. Já o polimorfismo do óxido nítrico sintase mostrou repercussões funcionais em outros trabalhos, nos quais o alelo T esteve associado à menor função enzimática.

O significado clínico dos resultados deste trabalho ainda é incerto, mas sugere que variações genéticas têm parcela significativa de influência sobre a variabilidade na resposta a medicamentos. A farmacogenética pode aumentar a racionalidade na escolha de tratamentos farmacológicos anti-hipertensivos.

REFERÊNCIA

1. Hoh J, Wille A, Ott J. Trimming, weighting, and grouping SNPs in human case-control association studies. *Genome Res* 2001;11:2115-9.

LEITURA RECOMENDADA

Pharmacogenetics and Genomics 2005;15:287-93.