

# O conhecimento em farmacogenômica pode auxiliar no controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão de difícil controle?

## Is pharmacogenomic knowledge of help in the management of difficult-to-control hypertension?

Valéria C. Sandrim<sup>1</sup>, José Eduardo Tanus-Santos<sup>2</sup>

### RESUMO

Esta revisão tem como objetivo introduzir conceitos básicos de farmacogenética e de farmacogenômica, além de mostrar exemplos que demonstrem como polimorfismos genéticos podem modular suscetibilidade a doença e resposta às drogas. Aqui, enfocou-se como a farmacogenética/farmacogenômica pode auxiliar no diagnóstico e tratamento da hipertensão de difícil controle. Exemplificando, polimorfismos podem alterar a farmacocinética de drogas usadas no tratamento da hipertensão arterial, aumentando a suscetibilidade a efeitos colaterais e, conseqüentemente, diminuindo a adesão ao tratamento farmacológico. Além disso, foi apresentado como variantes genéticas podem modular sistemas importantes na regulação da pressão sanguínea, tais como polimorfismos em genes que codificam proteínas do sistema renina-angiotensina, o que pode contribuir para o entendimento da fisiopatologia da hipertensão refratária. Muitos estudos de farmacogenética/farmacogenômica ainda são necessários para termos melhor idéia de como esta “nova” ciência poderá modificar as decisões médicas com base em marcadores genéticos de resposta a drogas.

### PALAVRAS-CHAVE

Farmacogenômica, hipertensão de difícil controle, polimorfismos genéticos.

### ABSTRACT

This review aims at introducing basic concepts on pharmacogenetics/pharmacogenomics, and at showing examples of how genetic polymorphism may affect disease susceptibility and drug effects. Here, we focused on how pharmacogenetics/pharmacogenomics information may improve the diagnosis and clinical management of difficult-to-control hypertension. For example, genetic polymorphism may alter pharmacokinetic aspects of drugs used to treat hypertension, thus increasing the susceptibility to side effects and decreasing adherence to therapy. Moreover, the knowledge of how genetic variants may alter important biological systems controlling blood pressure, such as polymorphisms in genes encoding proteins of the renin-angiotensin system, may contribute to the understanding of refractory/resistant hypertension pathophysiology. Many pharmacogenetic/pharmacogenomic studies are still required to better appreciate how this “new” science may hereafter modify medical decisions based on genetic markers of drug response.

### KEYWORDS

Pharmacogenomics, difficult-to-control hypertension, genetic polymorphisms.

Recebido: 26/11/2007 Aceito: 18/12/2007

Financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

1 Pós-Graduanda do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

2 Professor do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Correspondência para: Departamento de Farmacologia. Av. Bandeirantes, 3.900 – 14049-900 – Ribeirão Preto, SP. Fone: (16) 3602-3163. Fax: (16) 3633-2301.

E-mail: tanus@fmrp.usp.br.

## FARMACOGENÉTICA/FARMACOGENÔMICA

Vários estudos clínicos bem controlados mostram que o tratamento anti-hipertensivo produz respostas diferentes quando se comparam diversos pacientes. Enquanto alguns pacientes apresentam resposta eficaz, outros respondem de forma insatisfatória, podendo também acompanhar efeitos colaterais indesejáveis. Isto pode levar a grandes taxas de abandono de tratamento e aumento de complicações e hospitalizações.

Vários fatores podem causar variabilidade de respostas aos medicamentos. Entre eles, temos: presença de doenças concomitantes (especialmente renais e hepáticas), interações medicamentosas, idade, gravidez, tabagismo e vários fatores ambientais. Entretanto, recentemente, com o seqüenciamento do genoma humano têm sido muito destacados os efeitos associados às *variações genéticas* comumente encontradas no genoma humano. O ramo da farmacologia clínica que estuda o impacto dessas variações nas respostas às drogas é a farmacogenética, quando o impacto de um ou poucos genes sobre a resposta à droga é avaliado, ou a farmacogenômica, quando vários genes são estudados<sup>1</sup>.

Variações genéticas são chamadas de polimorfismos genéticos quando ocorrem com frequência maior que 1% em determinada população. Elas podem ser de vários tipos (deleção/ inserção, SNPs, VNTR, entre outros). Entretanto, o tipo mais comum, responsável por aproximadamente 90% da variabilidade entre os indivíduos, é o SNP (*single nucleotide polymorphism*). Um SNP acontece quando, por exemplo, verifica-se uma substituição de uma base "A" (adenina) por "T" (timidina) numa determinada posição do genoma. Na verdade, milhões de polimorfismos vêm sendo identificados e catalogados. No entanto, apenas alguns deles apresentam conseqüências funcionais, ou seja, acarretam alterações na expressão gênica, na síntese ou atividade biológica das proteínas codificadas pelo gene que os contém, podendo assim alterar as respostas às drogas. Por exemplo: quando um SNP ocorre numa região codificadora do gene de um receptor, a substituição de uma base do DNA por outra pode levar a uma substituição de um aminoácido, causando alterações estruturais do receptor, afetando sua interação com ligantes endógenos e/ou aos fármacos. Já SNPs localizados na região promotora do gene podem alterar a expressão gênica, alterando a quantidade de proteínas<sup>2</sup>. Por exemplo, existe um SNP clinicamente relevante que ocorre na região promotora do gene da sintetase endotelial do óxido nítrico (eNOS), cuja alteração da base do DNA (T → C) reduz a transcrição do gene, diminuindo, portanto, a síntese de eNOS e, possivelmente, a produção do óxido nítrico (NO), que é uma molécula importante na manutenção da homeostase cardiovascular. Esse SNP, associado a outro SNP localizado em região codificadora (identificado pela substituição de um aminoácido: Glu → Asp), tem sido associado com risco aumentado de

hipertensão arterial<sup>3,4</sup>, sugerindo que essas variações genéticas possam causar comprometimento da formação ou do efeito biológico do NO. Isso levaria a risco aumentado de desenvolvimento de hipertensão. Ainda, com relação ao efeito desses polimorfismos nas respostas às drogas, foi observado que o SNP da região promotora (T → C) do gene da eNOS modula a resposta à atorvastatina. Indivíduos portadores do alelo "C", que é mais raramente encontrado na população e que leva à diminuição da transcrição do gene, respondem mais intensamente do que indivíduos portadores do alelo "T", que é mais comum<sup>5</sup>.

Resumidamente, parece ser muito claro que variações genéticas podem alterar proteínas importantes para a farmacocinética e/ou farmacodinâmica das drogas modulando seus efeitos terapêuticos. Portanto, a farmacogenética/farmacogenômica poderá se tornar uma ferramenta para otimizar decisões terapêuticas, principalmente nos casos em que a conduta médica-padrão não alcança bons resultados.

## HIPERTENSÃO DE DIFÍCIL CONTROLE

A hipertensão arterial sistêmica é o principal fator de risco para mortalidade cardiovascular. Vários estudos vêm demonstrando que a redução dos níveis pressóricos a valores ideais é inversamente proporcional ao risco de desfechos cardiovasculares. Entretanto, apesar da disponibilidade de medicamentos anti-hipertensivos com diferentes mecanismos de ação, em grande parte dos hipertensos tratados não são alcançados níveis ideais de pressões sanguíneas, caracterizando um quadro de hipertensão de difícil controle<sup>6</sup>.

Várias são as causas relacionadas a esse quadro:

1. Pseudo-resistência
  - não-adesão ao tratamento;
  - hipertensão do avental branco;
  - doenças e condições associadas (etilismo e tabagismo, obesidade, resistência insulínica, apnéia do sono e dieta rica em sal);
  - uso concomitante de outros fármacos e substâncias exógenas (esteróides, anfetaminas, contraceptivos orais, agentes simpatomiméticos e dissulfiram, entre outros).
2. Hipertensão arterial secundária (hiperaldosteronismo primário, hipertensão renovascular, feocromocitoma, doenças da tireóide e doença parenquimatosa renal);
3. Hipertensão refratária ou resistente, caracterizada segundo JNC-VII-EUA por permanência dos níveis pressóricos sistólicos > 140 mmHg e diastólicos > 90 mmHg mesmo sob tratamento com três ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo um diurético, utilizados em doses plenas e excluindo-se as causas citadas nos itens 1 e 2.

É possível que polimorfismos genéticos possam contribuir para algumas das causas listadas acima, levando à ineficácia do tratamento farmacológico. Neste sentido, sabe-se que a falta de adesão do paciente é a principal razão para a baixa eficácia do tratamento anti-hipertensivo. Um dos fatores que contribuem para isso é a ocorrência de efeitos adversos associados ao uso do medicamento. Tomemos como exemplo o uso de betabloqueadores (metoprolol, por exemplo), que são amplamente metabolizados no fígado pela enzima citocromo P450 (CYP) 2D6<sup>7</sup>. O gene que codifica a enzima CYP2D6 é altamente polimórfico<sup>8</sup>, fazendo com que os pacientes possam ser caracterizados como metabolizadores ultra-rápidos, metabolizadores intermediários ou metabolizadores lentos dessa droga. Estes últimos correspondem a 7% a 10% da população de indivíduos caucasianos. Portanto, indivíduos portadores de variações genéticas que os tornam metabolizadores lentos apresentam atividade reduzida dessa enzima, prolongando a meia-vida plasmática da droga e seus efeitos clínicos. Se for prescrita uma dose habitual dessa droga para um indivíduo metabolizador lento, haverá concentrações plasmáticas excessivas do medicamento, podendo acarretar efeitos adversos. Isso pode aumentar a taxa de abandono do tratamento farmacológico, como demonstrado num estudo onde se observou que metabolizadores lentos do metoprolol têm chances cinco vezes maiores de apresentar efeitos adversos quando comparados aos metabolizadores intermediários<sup>9</sup>. Portanto, conhecer o perfil de metabolização (variações genéticas) de um paciente pode levar à otimização da dose do medicamento ou ainda levar à opção por outro anti-hipertensivo. Tal conduta pode diminuir a incidência de efeitos adversos e de desistência do tratamento.

Com relação à hipertensão refratária, praticamente não há estudos farmacogenéticos. Tais estudos poderiam auxiliar na determinação de fatores genéticos que interferem na fisiopatologia da doença, uma vez que o estudo de diferentes variantes genéticas poderia indicar mecanismos fisiopatológicos relevantes e, conseqüentemente, direcionar o uso de drogas mais apropriadas para determinado indivíduo. Por exemplo, sabe-se que o sistema renina-angiotensina-aldosterona apresenta-se hiperativo em vários hipertensos refratários<sup>6</sup>. Assim, é possível que polimorfismos presentes em genes relacionados a esse sistema contribuam para o desenvolvimento da hipertensão refratária. Isso foi observado num estudo brasileiro no qual se

evidenciou que alguns variantes genéticos (do angiotensinogênio, do receptor AT<sub>1</sub> da angiotensina II, da sintase de aldosterona e do receptor mineralocorticóide) aumentam significativamente a chance de um indivíduo hipertenso ser resistente ao tratamento<sup>10</sup>. O mesmo não aconteceu quando foram estudados polimorfismos da eNOS<sup>11</sup>.

O estudo da farmacogenética/farmacogenômica é muito recente e ainda não enfocou adequadamente o controle da pressão arterial em pacientes com hipertensão de difícil controle. Estudos com grandes números de pacientes e que comparem a conduta terapêutica com base em "tentativa e erro" com a conduta fundamentada no conhecimento prévio de marcadores genéticos de resposta farmacológica poderão, efetivamente, demonstrar o impacto da farmacogenética/farmacogenômica no tratamento anti-hipertensivo. Espera-se que, num futuro próximo, informações genéticas auxiliem na distinção de pacientes que apresentam resposta adequada daqueles que são geneticamente propensos à resistência ao tratamento anti-hipertensivo.

## REFERÊNCIAS

1. Shastry B. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J* 2006;6:16-21.
2. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786-C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999;99:2864-70.
3. Sandrim V, de Syllos RW, Lisboa HR, Tres GS, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes affect the susceptibility to hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2006;189:241-6.
4. Sandrim V, Coelho E, Nobre F, Arado G, Lanchote VL, Tanus-Santos JE. Susceptible and protective eNOS haplotypes in hypertensive black and white subjects. *Atherosclerosis* 2006;186:428-32.
5. Nagassaki S, Sertorio JT, Metzger IF, Bem AF, Rocha JB, Tanus-Santos JE. eNOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite. *Free Radic Biol Med* 2006;41:1044-9.
6. Moreno H Jr, Yugar-Toledo J, Giriogi SU, Barbosa LAS. Hipertensão arterial refratária e de difícil controle. *Hipertensão* 2005;8:46.
7. Griese EU, Zanger UM, Gaedigk BUA, et al. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8:15-26.
8. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, et al. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996;6:193-201.
9. Wuttke H, Rau T, Heide R, et al. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429-37.
10. Freitas S, Cabello PH, Moura-Neto RS, et al. Analysis of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in resistant hypertension. *Braz J Med Biol Res* 2007;40:309-16.
11. Sandrim VC, Yugar-Toledo JC, Desta Z, Flockhart DA, Moreno H Jr, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase haplotypes are related to blood pressure elevation, but not to resistance to antihypertensive drug therapy. *J Hypertens* 2006;24:2393-7.