

FARMACOGENÉTICA

J. Fernando P. Arena*

RESUMO

O Autor após a apresentação de conceitos fundamentais da Genética aborda o problema das respostas que os organismos podem dar às drogas, e de como tais respostas podem sofrer a influência de fatores genéticos. São focalizados os efeitos de uma mesma droga em diferentes indivíduos, de diferentes drogas em um mesmo indivíduo e de uma droga em dois indivíduos, quando um está gerando o outro.

O ser humano, como produto final, é conseqüência de uma interação do seu patrimônio hereditário com o meio ambiente em que ele foi criado e em que esta vivendo.

O patrimônio hereditário do ser humano é constituído pela informação genética que ele recebeu de seus pais, a qual esta contida nos seus cromossomos. Esses cromossomos são estruturas muito delicadas presentes nos núcleos das células e contêm milhares de informações genéticas (genes) as quais são absolutamente necessárias para o crescimento, para o desenvolvimento e para a manutenção dos indivíduos. Cada célula humana normal, com exceção do óvulo e do espermatozóide, possui 46 cromossomos. Esses cromossomos podem ser fotografados e arranjados de forma a constituírem 23 pares.

O exame laboratorial que identifica os cromossomos denomina-se cariótipo. Assim sendo, verifica-se que a carga genética do ser humano encontra-se contida em 23 pares de cromossomos os quais existem em todas as células nucleadas do nosso organismo. Entretanto, é interessante notar que os bilhões de células existentes em um indivíduo

(*) Departamento de Tocoginecologia — UNICAMP.

adulto originaram-se a partir de uma única célula, ou seja, a célula ovo ou zigoto, a qual, por sua vez, resultou da fusão do gameta masculino (espermatozóide) com o gameta feminino (óvulo).

Os gametas masculino e feminino carregam apenas a metade da carga genética total distribuída em 23 pares de cromossomos, ou seja, os gametas carregam apenas um cromossomo de cada par. A união de um gameta masculino (23 pares) com um gameta feminino (23 pares) é que permite o aparecimento do ovo ou zigoto, com 46 cromossomos.

Quando observamos os cromossomos de um casal, verificamos que tanto o homem quanto a mulher apresentam em cada par de cromossomos um que veio do seu pai (P) e um que veio de sua mãe (M). Quando esse casal dá origem a vários filhos, cada filho recebe, ao acaso, uma combinação de cromossomos.

A título de exemplo, podemos considerar o que pode ocorrer em relação a um único par de cromossomos quando observamos três gerações, ou seja, avós, pais e filhos.

O par de cromossomos envolvido é o mesmo, porém, como as pessoas são diferentes (avós), os cromossomos carregam informações genéticas diferentes. Assim sendo, na geração dos filhos, embora originados dos mesmos pais, podemos observar que o filho número III-1 e o número III-3 possuem cromossomos completamente diferentes e que ambos têm em comum um cromossomo com suas irmãs III-2 e III-4. Já os indivíduos III-2 e III-5 são idênticos em relação a esse par de cromossomos e qualquer outra combinação que imaginemos criará um novo indivíduo idêntico a algum já existente nessa irmandade. Isso mostra que o número de combinações diferentes possíveis em relação a um único par de cromossomos é 4 (quatro), ou seja, 2^2 . Se considerarmos 2 pares de cromossomos, o número de combinações possíveis será de 16, ou seja, 2^4 , ou ainda 2^{2n} , sendo n o número de pares cromossômicos envolvidos. Desta maneira, quando se leva em conta que um casal, não aparentado, deve possuir, provavelmente, os 23 pares cromossômicos diferentes entre si, o número total de combinações cromossômicas possíveis em sua prole será de $2^2 \times 2^{23}$, ou seja, 2^{46} que é menor do que 1/70 trilhões. Dessa forma, podemos verificar que, na prole de um mesmo casal, a chance de nascer mais de um filho com

idêntica combinação cromossômica, sem que sejam gêmeos monozigóticos, é menor que 1/70 trilhões. Tal observação deixa claro que cada um de nós é único quanto ao seu patrimônio genético e deve possuir, portanto, o seu próprio desempenho bioquímico e conseqüentemente metabólico.

A individualidade determinada geneticamente representa, assim, uma propriedade fundamental dos seres vivos.

O desenvolvimento da Genética Bioquímica Humana com o conhecimento das deficiências enzimáticas determinadas geneticamente deu origem ao campo da Farmacogenética. Tanto GARROD, o fundador da Genética Bioquímica Humana como HALDANE, o grande geneticista britânico, haviam, de certa forma, previsto que a individualidade bioquímica poderia ser a explicação para várias reações adversas às drogas e a certos alimentos apresentadas por indivíduos da raça humana. (VOGUEL & MOTULSKY, 1979).

Enquanto a Farmacologia estuda a ação dos medicamentos e outras substâncias nos organismos vivos, a Genética estuda a transmissão hereditária dos caracteres biológicos. Situada na confluência dessas duas disciplinas, surgiu a Farmacogenética, que estuda a influência dos caracteres hereditários na reação individual aos medicamentos. (WHO, 1973).

Em 1957, MOTULSKY sugeriu que certas respostas anormais a determinadas drogas poderiam ser causadas por deficiências enzimáticas determinadas geneticamente. Em 1959, VOGUEL introduziu o termo **Farmacogenética**. Atualmente, a Farmacogenética pode ser considerada uma área especial da Genética Bioquímica, que lida com a resposta às drogas e com as variações geneticamente condicionadas dessas respostas nos indivíduos.

O estudo das diferenças genéticas existentes entre os indivíduos no que concerne a sua susceptibilidade à ação dos agentes físicos, químicos e biológicos do meio ambiente denomina-se Eco-Genética (BREWER, 1971; OMENN, 1974).

AÇÃO DAS DROGAS

O metabolismo humano constitui algo extremamente complexo. Milhares de reações bioquímicas ocor-

rem diariamente no organismo humano, com a finalidade de manter o processo chamado vida.

É fácil imaginar as necessidades de alimentação, de energia, transporte, excreção, etc... de todas as células que compõem o ser humano, sendo também necessária a existência de um equilíbrio harmônico entre todos os mecanismos que desempenham essas funções. Dessa maneira, o alimento, uma droga, ou ainda qualquer substância, ao penetrar em um organismo, interage com o mesmo através de diferentes mecanismos, cuja importância varia de caso para caso. Tais mecanismos, como absorção, ligação com proteínas, armazenamento em tecidos, biotransformação, transporte através de membranas, excreção e interação com outros mecanismos, utilizam-se de enzimas específicas e inespecíficas, as quais são determinadas geneticamente e, portanto, passíveis de variações entre os indivíduos.

Se imaginarmos o número de passos metabólicos evolidos desde a entrada de uma determinada substância no organismo humano até a sua completa metabolização e imaginarmos que em cada passo metabólico existem enzimas envolvidas as quais são geneticamente condicionadas e, portanto, passíveis de serem diferentes entre os indivíduos, podemos concluir sobre as possibilidades metabólicas dos seres humanos frente a uma única substância. Dessa maneira, é importante que se entenda que as pessoas são diferentes e que, como dizia LUCRETIUS, "o que é alimento para certos homens pode ser veneno para outros".

Portanto, ao se estudar a ação das drogas nos organismos, ou seja, a maneira como uma determinada substância ou droga interage com um organismo no sentido de causar um determinado efeito (resposta), as situações abaixo enumeradas devem ser consideradas e analisadas:

I – Uma droga... Diferentes indivíduos

II – Diferentes drogas... Um indivíduo

III – Uma droga... Dois indivíduos (um gerando o outro)

I – Uma droga... Diferentes indivíduos

ISONIAZIDA – um bom exemplo que caracteriza as diferenças existentes entre os indivíduos, quanto à meta-

bolização das drogas é o que ocorre em relação à Isoniazida. Essa droga também conhecida pelas siglas INH (Iso-Nicotiny-Hidrazine) é utilizada no tratamento da tuberculose por apresentar boa ação contra o bacilo causador da doença e ainda ser absorvida completamente no trato digestivo humano e ser excretada pela urina no período de 24 horas. As investigações realizadas em populações revelaram a existência de dois tipos de indivíduos, ou seja, um que metaboliza a Isoniazida rapidamente (excretadores rápidos) e outro que metaboliza a Isoniazida lentamente (excretadores lentos). A figura a seguir mostra como esses indivíduos se distribuem em nossa população.

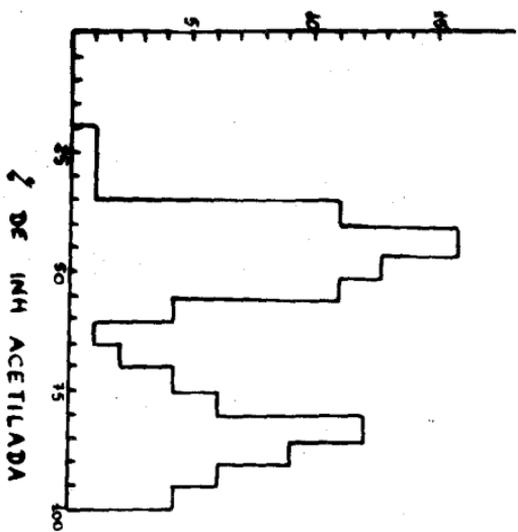
A situação de acetiladores lentos e rápidos da Isoniazida é determinada por um único gene, sendo os acetiladores lentos a condição de recessividade em relação aos acetiladores rápidos. Mais da metade da população caucasóide e negróide é constituída de acetiladores lentos, enquanto a grande maioria dos japoneses é constituída de acetiladores rápidos.

ÁLCOOL – Em relação ao álcool, os fatores genéticos envolvidos na resposta dos indivíduos à ingestão dessa droga podem atuar em vários níveis para produzirem diferenças individuais. Existem dois estudos interessantes que levam em conta diferenças raciais na reação ao álcool (OMENN and MOTULSKY, 1978).

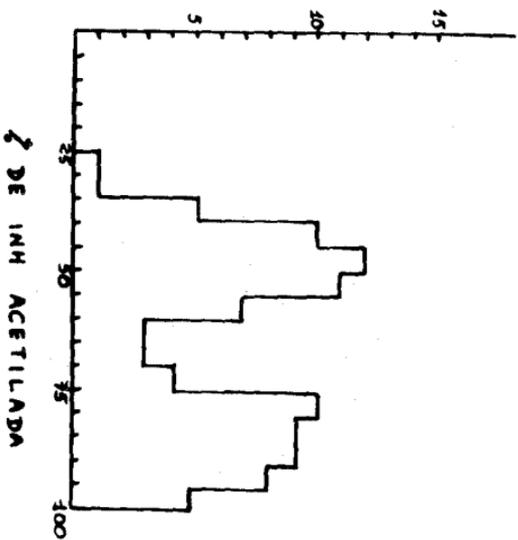
Quando comparados aos caucasóides, é comum encontrar-se Orientais que apresentam vermelhidão facial, aumento de vigor do pulso e sinais de intoxicação após a ingestão de quantidades de álcool as quais não produzem tais efeitos nos caucasóides (WOLF, 1972). Por outro lado, entre os índios e os esquimós observou-se que os mesmos apresentam um ritmo de eliminação mais lento do etanol sangüíneo e, portanto, demoram mais para se recuperarem dos efeitos da ingestão de álcool que os caucasóides (FENNA et al., 1971).

CAFEÍNA – Experimentos mais antigos mostraram que 150 a 200mg de cafeína ingeridas antes de dormir, em estudo duplo cego, produziam nítida perda de sono em alguns indivíduos e nenhum efeito em outros (OMENN e MOTULSKY, 1978). Para esclarecer se os efeitos da cafeína nos indivíduos eram devidos diferenças bem estabelecidas entre os indivíduos ou meramente devidos a variações da resposta de

149 CAUCASÓIDES



145 NEGROIDES



acordo com o dia do experimento, GOLDSTEIN e col., 1965, testaram um grupo de pessoas durante dez noites, com cafeína e placebo e confirmaram a diferença.

II – Diferentes drogas... Um indivíduo

A interação resultante da administração simultânea de duas ou mais drogas em um mesmo indivíduo acarreta, por vezes, certos efeitos indesejados, os quais podem colocar em risco a própria vida do indivíduo.

ISONIAZIDA – Além das implicações concernentes à maneira de se metabolizar lenta ou rapidamente a Isoniazida, alguns indivíduos quando estão fazendo uso dessa droga podem responder de maneira anormal à administração ou a exposição de outros agentes. Por exemplo, entre certos pacientes que apresentam epilepsia e tuberculose e estavam tomando Isoniazida e Difenhidantoína, verificou-se que a concentração de Isoniazida entre os indivíduos acetiladores lentos pode atingir certos níveis que acabam inibindo o metabolismo da Difenhidantoína pelos microsomas hepáticos, acarretando assim um acúmulo da Difenhidantoína, a qual atinge níveis tóxicos fazendo com que o indivíduo apresente ataxia, nistagmos e tonturas (KUTT, 1971). Um grande número dessas interações e de efeitos secundários pode ser esperado, especialmente aqueles mediados pelo sistema de metabolização de drogas no fígado (CONNEY, 1972).

ÁLCOOL – O álcool interfere com a ação dos barbitúricos, potencializando-a. Inúmeros acidentes fatais têm sido observados em consequência dessa interação. De uma maneira geral, contra-indica-se formalmente a ingestão de bebidas alcoólicas por indivíduos que estejam fazendo uso de barbitúricos. Entretanto, como seria de se esperar, existem pessoas nas quais, dentro de certos limites, a interação álcool-barbitúrico não se manifesta por uma reação indesejada.

III – Uma Droga... Dois indivíduos (um gerando o outro)

O que foi visto anteriormente em relação à ação de uma droga sobre um organismo pode ser estendido quando

consideramos uma situação de gravidez, ou seja, a presença de um organismo dentro de outro. Nesse caso, a droga ou substância, após ser absorvida pelo organismo materno e sofrer neste a interação dos mecanismos habituais ao seu metabolismo, interage com o organismo fetal, quer na sua forma original ou já através de alguns de seus produtos de degradação no organismo materno.

Até meados deste século, acreditava-se que o embrião, dentro do útero materno, estivesse quase que totalmente protegido de todas as adversidades do meio ambiente. Entretanto, no final da década de 50 e início da década de 60 este conceito foi completamente abalado, em consequência do desastre produzido pela Talidomida. Milhares de crianças em diferentes países nasceram com sérias malformações congênitas, principalmente de membros superiores e inferiores, em consequência da ingestão materna, durante a gestação, de uma droga conhecida por Talidomida.

De lá para cá, muito se tem estudado sobre a ação das drogas nos embriões em gestação. A nosso ver, os mesmos princípios descritos anteriormente para explicar a ação de uma droga em um organismo continuam válidos, sendo que, no caso específico do feto em gestação, existem dois organismos para interagir com a droga e seus produtos de degradação.

O resultado obtido sobre o feto será uma consequência dessa dupla ação e também da fase em que se encontra a gestação. Isto explica, em nossa opinião, a variabilidade encontrada tanto nos tipos de anomalias congênitas observadas, quanto na presença ou ausência dessas anomalias em fetos de diferentes mulheres submetidas a um mesmo agente causal.

Um bom exemplo dessa situação, diz respeito ao uso por certas gestantes de uma droga denominada Difenhidantolna. Essa droga usada como anticonvulsivante propicia, em aproximadamente 10% dos casos, o nascimento de crianças com a Síndrome da Difenhidantolna (SMITH, 1976). Esta Síndrome é caracterizada por retardo mental leve a moderado, hipoplasia das falanges terminais das mãos e dos pés e hipoplasia das unhas.

Também o fumo durante a gestação acarreta, em muitos casos, consideráveis prejuízos para o feto. Sabe-se hoje

que uma boa porcentagem de crianças filhas de mãe fumantes nascem com baixo peso e apresentam dificuldades no aprendizado da leitura (SMITH, 1982).

No concernente ao uso de bebidas alcoólicas durante a gravidez, JONES et al., 1973, descreveram a Síndrome do Alcoolismo Fetal em crianças filhas de mães alcoólatras. Tal Síndrome já se encontra hoje bem estabelecida e caracteriza-se pela presença de retardamento mental, microcefalia, deficiência de crescimento pré-natal e pós-natal, incoordenação motora e hipotonia, bem como estreitamento da fenda palpebral (SMITH, 1982).

ABSTRACT

After presenting the basic concepts of genetics, the author focuses on the body's reactions to drugs. He also analyses how these reactions can be influenced by genetic factors.

The effects produced by the same drug in different individuals and the effects different drugs can produce in the same person are presented, together with the possible effects a drug may have on a pregnant woman and her fetus.

BIBLIOGRAFIA

- VOGUEL, F. e MOTULSKY, A. G.: Human Genetics – Problems and Approaches. Springer – Verlag Berlin Heidelberg New York, 1979.
- WHO: Farmacogenética. Informe de um grupo científico de la OMS-Serie de informes Tecnicos – Nº 524, 1973.
- MOTULSKY, A. G.: Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. J. Am. Med. Assoc. 165, 835-837, 1957.
- VOGUEL, F.: Moderne Probleme der Humangenetik. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilh 12, 52-125, 1959.

- BREWER, G. J.: Annotation: Human ecology, an expanding role for the human geneticist. *Am. J. Hum. Genet.* 23:92-94, 1971.
- OMENN, G. S.: "Eco-Genetics": Host variability in health effects of environmental agents. *Proc. Intl. Symp. on Health Effects of Environmental Pollution*, Paris, June 24-28, 1974, Abstr 170.
- BEIGUELMAN, B., RAMALHO, A. S., ARENA, J. F. e GARLIPP, C. R.: A acetilação da isoniazida em brasileiros caucasóides e negróides com tuberculose pulmonar. *Rev. Paul. Med.* 89: 12-15, jan. Fev., 1977.
- OMENN, G. S. and MOTULSKY, A. G.: "Eco-Genetics": Genetic Variation in Susceptibility to Environmental Agents. *Pub. Health and Med.* pp 83-111, 1978.
- WOLFF, P. H.: Ethnic differences in alcohol sensitivity. *Science* 175: 449-450, 1972.
- FENNA, D.; MIX, L.; SCHAEFER, O. and GILBERT, J. A. L.: Ethanol metabolism in various racial groups. *Can Med Assoc J.* 105: 472-475, 1971.
- KUTT, H.: Biochemical and genetic factors regulating Dilantin metabolism in man. *Ann. NY Acad. Sci.* 179: 704-722, 1971.
- CANNEY, A. H.; BURNS, J. J.: Metabolic interactions among environmental chemicals and drugs. *Science* 178: 576-586, 1972.
- SMITH, D. W.: Recognizable patterns of human malformation. Genetic, Embryologic and Clinical Aspects. Second Edition. Saunders Company - Philadelphia - London - Toronto, 1976.
- SMITH, D. W.: Recognizable patterns of human malformation. Genetic, Embryologic and Clinical Aspects., 1982. Edition.
- JONES, K. L., SMITH, D. W., ULLELAND, C. N. and STREISSGUTH, A. P.: Pattern of malformation in off-spring of chronic alcoholic mothers, *Lancet*, 1: 1267, 1973.