

VARIABILIDADE DE RESPOSTAS INDIVIDUAIS A FÁRMACOS VASOATIVOS E CORRELAÇÃO FARMACOGENÉTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

VARIABILITY OF VASOACTIVE DRUG RESPONSES AND ITS CORRELATION WITH PHARMACOGENETICS: A SYSTEMATIC REVIEW



e-ISSN 2525-5851
Centro de Ciências
Médicas/UFPB

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar os resultados dos estudos que investigaram a variabilidade de respostas individuais a fármacos vasoativos e sua correlação farmacogenética. **Métodos:** A pergunta da pesquisa foi: Em que medida fármacos vasoativos têm diferentes respostas individuais com correlações farmacogenéticas? Foram consultadas as plataformas: BVS MEDLINE, EBSCO e EMBASE nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados entre 2013 a 2023, em estudos analíticos observacionais ou experimentais, envolvendo uso de fármacos vasoativos e testagem genética. Os descritores empregados na busca foram: pharmacogenetics AND adrenergic receptor, em uma estratégia formulada por operadores booleanos.

Resultados: Foram encontrados 500 artigos, dos quais selecionaram-se 14 de acordo com os critérios de elegibilidade que, após a leitura na íntegra por dois grupos independentes, incluíram-se três artigos com escore de qualidade moderada. **Conclusões:** Observou-se variabilidade de respostas com correlação farmacogenética nos três estudos incluídos, sobretudo na pressão arterial e na frequência cardíaca. O número de estudos publicados é escasso, sendo necessário mais pesquisas sobre esse problema de pesquisa.

Palavras-chave: Drogas vasoativas. Farmacogenética. Receptor adrenérgico.

Carolina J. P. G. Feltrin
Clara Felix Poltronieri
Isabela Silveira Aceti
Lara Tabanez
Larissa P. de L. Frutuoso
Larissa Tarraf Bertazzo
Larissa Zonta
Lorena R. de S. Martins
Matheus C. Faleiros
Maria Beatriz P. Pugin
Rafaela Moraes Franchini
Sarah V. Rodrigues

Estudantes de
Graduação em Medicina
do Centro Universitário
Barão de Mauá,
Ribeirão Preto, SP,

Wilson Roberto
Malfará

Doutor em Toxicologia
pela Faculdade de
Ciências Farmacêuticas
de Ribeirão Preto,
(FCFRP-USP). Professor
titular do Centro
Universitário Barão de
Mauá, Ribeirão Preto, SP,
Brasil.

[wilson.malfara@baraode
maua.br](mailto:wilson.malfara@baraode
maua.br)

Recebido em: 22/01/2024

Aceito em: 15/09/2024

Publicação em: 03/07/2025

Como citar este artigo:

Feltrin CJPG et al.
Variabilidade de Respostas
Individuais a Fármacos
Vasoativos e Correlação
Farmacogenética: Uma
Revisão Sistemática. Revista
Medicina &
Pesquisa 2025; 6(1):29-38

ABSTRACT

Objective: To conduct a systematic review of the literature to identify the results of studies that investigated the variability of individual responses to vasoactive drugs and their pharmacogenetic correlation. **Methods:** The research question was: To what extent do vasoactive drugs have different individual responses with pharmacogenetic correlations? The following platforms were consulted: BVS MEDLINE, EBSCO and EMBASE in Portuguese, Spanish and English, published between 2013 and 2023, in observational or experimental analytical studies, involving the use of vasoactive drugs and genetic testing. The descriptors used in the search were: pharmacogenetics AND adrenergic receptor, in a strategy formulated by Boolean operators. **Results:** A total of 500 articles were found, of which 14 were selected according to the eligibility criteria that, after full reading by two independent groups, included three articles with a moderate quality score. **Conclusions:** Variability of responses with pharmacogenetic correlation was observed in the three included studies, especially in blood pressure and heart rate. The number of published studies is scarce, and further research on this research problem is needed.

Keywords: Vasoactive drugs. Pharmacogenetics. Adrenergic receptor.

1 INTRODUÇÃO

A variabilidade na resposta aos medicamentos entre indivíduos é um dos maiores desafios da farmacoterapia moderna. Essa variabilidade pode ser atribuída, em grande parte, a fatores genéticos que influenciam o metabolismo, o transporte e a ação dos medicamentos. Alterações gênicas, especialmente no contexto da farmacogenética, desempenham um papel crítico nesse aspecto, resultando em diferentes perfis de metabolismo dos fármacos. Tal variabilidade pode causar reações adversas a medicamentos ou falhas terapêuticas [1].

A resposta de um indivíduo a uma droga como tais efeitos depende da junção de fatores ambientais e genéticos. A genética pode levar a alterações sequenciais e proteico-funcionais. A atuação dessas drogas responde pela variação das respostas das enzimas metabolizadoras, moléculas de transporte e alvos moleculares⁵. Nesse sentido, destaca-se o papel da farmacogenética, ciência que estuda a interação de fármacos sobre determinados genes isolados no organismo, os quais podem estar ligados aos efeitos medicamentosos, o modelamento da farmacocinética e a farmacodinâmica, podendo apresentar efeitos adversos exacerbados, ou até não apresentar as respostas terapêuticas desejadas. Assim, é necessário entender os mecanismos que levam a essa variabilidade individual. Tais mecanismos incluem polimorfismos genéticos em transportadores, receptores e enzimas metabolizadoras [2].

As drogas vasoativas são uma classe mais ampla de fármacos, que inclui substâncias que afetam o tônus dos vasos sanguíneos, podendo aumentar ou diminuir a pressão arterial por meio de diferentes mecanismos. As drogas vasoativas adrenérgicas, ou drogas simpatomiméticas, são um grupo de fármacos que atua no endotélio vascular promovendo efeitos de vasoconstrição ou vasodilatação, com ação principal na regulação do débito cardíaco. Os principais fármacos vasoativos são as catecolaminas, tais como noradrenalina, dopamina, isoproterenol, adrenalina, dopexamina e dobutamina. Os vasodilatadores também tem ação vascular importante, como captopril e enalapril, clorpromazina, prazosin, nitratos e bloqueadores do canal do cálcio [2]. Quando há uma falha no bombeamento sanguíneo, esses fármacos atuam em receptores alfa-adrenérgicos, com efeitos sobre vasos pulmonares e cardíacos, levando a um aumento da oferta de oxigênio e do débito cardíaco. Os agonistas adrenérgicos melhoram a função mecânica do coração, enquanto os vasodilatadores, que relaxam a musculatura dos vasos, diminuem a resistência vascular periférica [3].

Em tecidos onde há comprometimento do fluxo sanguíneo e hipóxia, as drogas de ação vasodilatadora e antiagregante plaquetária atuam para suprir a irrigação da região afetada. Já os vasodilatadores de ação indireta agem inibindo o sistema renina-angiotensina e a vasoconstrição simpática. Portanto, esses fármacos possuem alta relevância para no tratamento de condições vasculares isquêmicas⁴. Por outro lado, as catecolaminas dopamina e a noradrenalina podem influenciar a distribuição sanguínea para as vísceras, modular a atividade metabólica e a demanda e oferta de oxigênio [4,5].

A variabilidade farmacocinética está intimamente associada ao polimorfismo genético de enzimas que participam do metabolismo de fármacos, excretando-os, ou ativando efeitos de pró-fármacos. Diferenças genéticas podem apresentar efeitos indiretos sobre a resposta farmacológica,

e esta variabilidade pode influenciar diretamente a resposta a medicamentos, como o polimorfismo no gene CYP2D6, que codifica a enzima do citocromo P450, acarretando diferentes fenótipos de metabolização de fármacos, como metoprolol, nortriptilina, morfina e dextrometorfano [6,7]. Foram encontradas evidências de uma relação entre alterações genéticas e diferentes tipos de respostas terapêuticas em gestantes com pré-eclâmpsia, em que polimorfismos de diferentes genes alteram o risco e a responsividade a terapias anti-hipertensivas [1,2].

Um polimorfismo em genes responsáveis pela decodificação dos receptores adrenérgicos foi encontrado em pacientes com insuficiência cardíaca, acarretando prejuízos no prognóstico e na resposta terapêutica dos doentes [6-8]. Uma mutação genética importante também pode ocorrer no receptor de bradicinina B1 (receptor B1) e, conseqüentemente, um comprometimento de seus efeitos protetores na insuficiência cardíaca [9,10].

É necessária uma revisão sistemática com foco na variabilidade de respostas individuais a fármacos vasoativos em função de polimorfismos genéticos, com avaliação da qualidade metodológica dos estudos [10-13]. Com o avanço da farmacogenômica e o uso crescente de testes genéticos clínicos, uma visão da literatura existente contribuirá para a melhoria das estratégias terapêuticas individualizadas e para a minimização de reações adversas e falhas de tratamento [14-16]. Esse conhecimento também pode orientar o desenvolvimento de novos medicamentos e práticas clínicas baseadas no perfil genético dos pacientes.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar os resultados dos estudos que investigaram a variabilidade de respostas individuais a fármacos vasoativos e sua correlação farmacogenética.

2 MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, com uso de dados quantitativos. Para elaboração da pergunta norteadora, foi utilizado a estratégia PICO (P: população. I: intervenção. C: controle. O: desfecho). Assim, os componentes da busca (PICO) foram os seguintes: População (P) : Pacientes ou indivíduos que utilizam medicamentos vasoativos; Intervenção (I) : Uso de medicamentos vasoativos; Comparador (C) : Diferentes respostas individuais ou variabilidade interindividual; e Desfecho (O) : Correlações farmacogenéticas ou fatores genéticos que influenciam a resposta. Com esta estratégia, chegou-se à seguinte questão estruturada de investigação: Em que medida fármacos vasoativos têm diferentes respostas individuais com correlações farmacogenéticas?

As bases de dados da pesquisa foram a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Elton B. Stephens Company (EBSCO) e Excerpta Medica Database (EMBASE). Os termos e sinônimos relevantes foram: (1) Variabilidade de resposta: variabilidade individual, variabilidade interindividual, resposta ao tratamento, resposta individual, resposta terapêutica; (2) Fármacos vasoativos: drogas vasoativas, vasopressores, dopamina, norepinefrina, epinefrina, fenilefrina, vasodilatadores; e (3) Farmacogenética: farmacogenômica, correlação genética, polimorfismo genético, correlação farmacogenômica.

Assim, os descritores empregados na busca foram: pharmacogenetics AND adrenergic receptor, em uma estratégia formulada por operadores booleanos para maximizar a abrangência do seguinte modo: ("individual variability" OR "interindividual variability" OR "treatment response" OR "therapeutic response" OR "individual response") AND ("vasoactive drugs" OR "vasopressor" OR "dopamine" OR "norepinephrine" OR "epinephrine" OR "phenylephrine" OR "vasodilators") AND ("pharmacogenetics" OR "pharmacogenomics" OR "genetic correlation" OR "genetic polymorphism" OR "pharmacogenomic correlation").

Foram aplicados filtros de idiomas, ano de publicação, tipo de estudo (estudos clínicos) para refinar os resultados. Os tipos de estudos foram os de tipo analítico, tanto estudos de coorte prospectivo quanto experimentais (ensaios clínicos randomizados e controlados), com foco em farmacogenética.

A população estudada nos artigos elegíveis foi de indivíduos dos 12 meses de idade até os 65 anos, de ambos os sexos, em utilização de fármacos vasoativos e que tinham sido submetidos a tratamento farmacológico e testagem genética.

As intervenções foram alterações ou variações em genes envolvidos no metabolismo, transporte ou ação farmacêutica. Os desfechos deveriam incluir a variabilidade na resposta a medicamentos (eficácia e/ou toxicidade) relacionadas a alterações gênicas.

O período de publicação foi delimitado entre maio a dezembro de 2023. Os estudos incluídos

foram os publicados em inglês, português e espanhol.

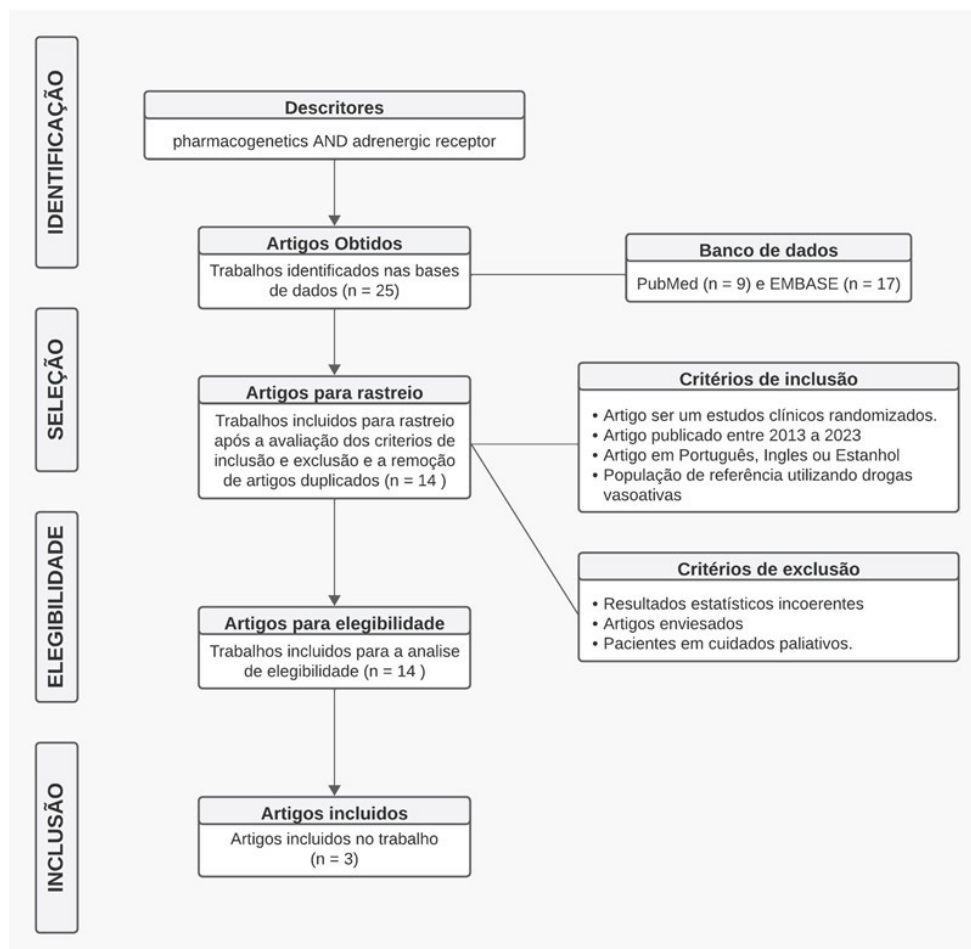
Foram excluídos artigos em duplicidade, amostras envolvendo recém-nascidos, pacientes em cuidados paliativos e com doenças ou comorbidades prévias envolvendo o sistema cardiovascular.

Após a análise dos critérios de elegibilidade, os estudos selecionados passaram por uma avaliação de qualidade, enfocando método utilizado na seleção da amostra, coleta e análise dos dados, conforme a Escala de Jadad¹³, adaptada para estudos clínicos randomizados, avaliando três itens específicos dos estudos selecionados e incluídos na revisão, operacionalizados por meio das cinco seguintes perguntas binárias de respostas “sim” (valendo 1) ou “não” (valendo 0): (1) O estudo foi descrito como randomizado?; (2) O método de randomização foi adequado?; (3) O estudo foi descrito como duplo-cego?; (4) O método de mascaramento foi usado adequadamente?; e (5) Foram descritas as perdas e desistências? Estudos com pontuações abaixo de 3 são considerados de qualidade fraca, pontuações iguais a 3 são de qualidade moderada, e acima de 3 indicam qualidade elevada [13]. Foi elaborado quadro com a síntese dos artigos incluídos na revisão, abordando-se autor (ano), título, objetivo, métodos, resultados principais e avaliação da qualidade metodológica baseada na Escala de Jadad.

3 RESULTADOS

Da busca inicial realizada, resultaram mais de 500 artigos, dos quais 25, pela leitura dos títulos e resumos, enquadravam-se nos critérios de elegibilidade adotados previamente nesta revisão. Quando os 25 estudos foram analisados quanto às duplicatas, permaneceram na análise 14 artigos. Após a leitura independente dos textos na íntegra feita por dois grupos de revisores independentes, foram incluídos apenas três estudos dentre os 14 selecionados na fase anterior, conforme mostra a **Figura 1** (fluxograma de seleção e inclusão).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Os autores (2024)

Foi realizada uma síntese qualitativa pois os dados não foram suficientes para uma meta-

análise. A síntese narrativa dos principais achados dos estudos, destacando as tendências observadas, é apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão da literatura para identificar os resultados dos estudos que investigaram a variabilidade de respostas individuais a fármacos vasoativos e sua correlação farmacogenética (n=3)

Autor (Ano)	Título	Objetivo	Metodologia	Principais Resultados	Escore Jadad
Dhein et al. (2017)	<i>Effects of β-Adrenoceptor and Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) Polymorphism on Postoperative Outcome in Cardiac Surgery Patients</i>	Investigar efeitos de polimorfismos dos receptores β 1-adrenérgicos e da COMT sobre consumo de catecolaminas e tempo de internação pós-cirurgia cardíaca	Coorte prospectiva; 116 pacientes; PCR para Arg389Gly, Ser49Gly-B1AR e Val158Met-COMT; consumo de catecolaminas e EuroSCORE	Variante Gly49, Gly389 e Val158-COMT associadas a maior consumo de norepinefrina; alelo Val158-COMT associado a níveis aumentados pré-operatórios; polimorfismos impactaram tempo de internação	4
Snampir et al. (2003)	<i>Effects of common polymorphisms in the α1A-, α2B-, β1- and β2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline</i>	Investigar polimorfismos em genes α 1A-, α 2B-, β 1- e β 2-AR e suas respostas hemodinâmicas à adrenalina	Ensaio clínico; 16 homens jovens saudáveis; infusão de adrenalina antes e após propranolol; monitoramento de ECG, PA, fluxo coronário e catecolaminas plasmáticas	Genótipo α 1A-AR CC → intervalo PR maior; α 2B-AR D/D → maior fluxo coronário; β 2-AR GG → maior PA diastólica; β 1-AR R389G → sem impacto significativo	3
Yogev et al. (2018)	<i>The hemodynamic response to constant dobutamine infusion</i>	Avaliar influência do polimorfismo ADRB1 389 na resposta hemodinâmica à infusão contínua de dobutamina	Ensaio clínico; 35 voluntários saudáveis genotipados para ADRB1 49 e 389; infusão de 6 mcg/kg/min de dobutamina por 2 h; medidas de FC, PA e renina	Todos os genótipos: PA sistólica caiu; sem alteração significativa de FC e renina; polimorfismos não afetaram resposta; sexo influenciou: mulheres → aumento da FC e queda da PAD	3

Fonte: Os autores (2024)

No estudo de Dhein et al.¹⁷, foram investigados os efeitos dos polimorfismos dos receptores β 1 adrenérgicos em relação ao consumo pós-operatório de catecolaminas no tempo de permanência na unidade de cuidados intermediários, as concentrações pré-operatórias de norepinefrina, e se os resultados pós-operatórios são influenciados pelo polimorfismo da COMT. Dessa maneira, para conclusão do estudo 116 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca foram avaliados o polimorfismo Arg389Gly e Ser49Gly-b1-adrenoceptor (B1AR) juntamente com o polimorfismo Val158Met-COMT por PCR em tempo real utilizando transferência de energia por ressonância de fluorescência (PCR-FRET). Neste estudo, o risco pré-operatório foi avaliado usando o EuroSCORE, sendo um estudo duplo cego. Posteriormente, analisaram o consumo total de catecolaminas e o consumo apenas de norepinefrina, além do tempo de permanência na unidade de terapia intensiva, de cuidados intermediários e tempo total de internação. Além disso, foram analisados os níveis pré-operatórios das catecolaminas e o genótipo dos receptores β 1 adrenérgicos e da COMT.

Dessa forma, verificaram que as variantes Gly49, Gly389 e Val158-COMT estavam associadas a um maior consumo de norepinefrina no pós-operatório. Todos os pacientes portadores do alelo Val158-COMT apresentaram concentrações mais elevadas de norepinefrina no pré-operatório. Portanto, destacou-se que ambos os polimorfismos do β 1 adrenérgico estão relacionados a uma

estadia mais longa no hospital, que foi modulada pelo polimorfismo COMT em situações de maior estresse cardiovascular, como pós-operatório de cirurgia cardíaca.

No estudo de Snapir et al.²³ avaliou os polimorfismos naturais comuns nas regiões de codificação dos genes $\alpha 1A$ -, $\alpha 2B$ -, $\beta 1$ - e $\beta 2$ -adrenoceptor (AR) e a associação deles a uma funcionalidade modificada in vivo e in vitro, sobre respostas hemodinâmicas a adrenalina intravenosa (20, 40, 80 e 160ng/kg de peso corporal por minuto; 5 min para cada taxa de infusão) antes e depois do β -bloqueador (propranolol) em 16 homens jovens saudáveis. Assim, realizaram a monitorização com as alterações da frequência cardíaca, da pressão arterial (PA), do ECG, da velocidade do fluxo coronário e da adrenalina e noradrenalina plasmáticas. Dessa forma, o genótipo Cys/Cys (CC) do polimorfismo $\alpha 1A$ -AR R492C foi associado a um intervalo PR mais longo no ECG antes e durante as infusões de adrenalina. O genótipo de deleção/deleção (D/D) do polimorfismo $\alpha 2B$ -AR I/D foi associado a um aumento do fluxo sanguíneo coronário durante a infusão de adrenalina antes do β bloqueador. O polimorfismo $\beta 1$ -AR R389G não foi associado a respostas modificadas à adrenalina infundida. Portanto, o estudo obteve como resultados que os indivíduos portadores do genótipo Gly/Gly (GG) do polimorfismo $\beta 2$ -AR G16R demonstraram um aumento da PA diastólica após infusão de adrenalina, enquanto a PA diastólica estava diminuída nos outros grupos de genótipos. Estes resultados sugeriram que após infusão aguda de adrenalina, o genótipo $\alpha 2B$ -AR D/D confere um aumento da vasoconstrição e que o genótipo $\beta 2$ -AR GG confere uma vasodilatação reduzida.

No terceiro estudo incluído nesta revisão, de Yogeve et al.²⁶ avaliou se a ativação prolongada do receptor β -1 adrenérgico (ADRB1) está associada à dessensibilização do receptor, já que esse processo tem sido sugerido como importante mecanismo fisiopatológico e clínico na insuficiência cardíaca congestiva, além de analisar se o polimorfismo ADRB1 389 afeta a resposta hemodinâmica à infusão de dose constante de dobutamina em pacientes saudáveis. Logo, foram recrutados pacientes saudáveis de acordo com os seus genótipos ADRB1 49 e 389, sendo 21 homens e 14 mulheres, e seguido um protocolo padronizado de aumento da dose. Foram infundidos 6 mcg/kg/min de dobutamina durante 2h, sendo observado a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial (PA) e a renina plasmática ativa (RP) em um exercício padronizado (1 min) em três momentos durante a infusão nos pacientes. Dessa maneira, concluíram que em todos os pacientes a PA sistólica em repouso diminuiu significativamente durante a infusão. Não registaram alterações na FC e na RP após 120 minutos de infusão de dobutamina. Os genótipos ADRB1 389 não foram associados a alterações da FC, da PA sistólica e da RP durante a infusão de dobutamina (todos $P > 0,05$) e sim o sexo. Nas mulheres a FC aumentou significativamente ($P = 0,023$) e a PAD diminuiu significativamente durante as 2h de infusão ($P = 0,041$).

3 DISCUSSÃO

As drogas vasoativas desempenham papel central na estabilização hemodinâmica de pacientes em situações críticas, como choque séptico, insuficiência cardíaca e pós-operatório de cirurgia cardíaca. Contudo, a resposta clínica a esses fármacos pode variar significativamente entre os indivíduos, o que tem sido progressivamente atribuído a fatores farmacogenéticos (7,8,9). A presente revisão identificou três estudos clínicos que abordaram a relação entre variantes genéticas e a eficácia ou segurança no uso de drogas vasoativas, especialmente catecolaminas, evidenciando a relevância de receptores adrenérgicos como alvos centrais dessas investigações.

Trata-se de uma relevante questão farmacológica considerando que as drogas vasoativas são cruciais no manejo de pacientes criticamente enfermos, com efeitos variáveis de acordo com o perfil farmacogenético individual. A presente revisão identificou três estudos com qualidade metodológica adequada que exploraram os efeitos de polimorfismos genéticos em receptores adrenérgicos.

O estudo de Dhein et al. (17) demonstrou que os polimorfismos *Gly49*, *Gly389* no gene do receptor $\beta 1$ -adrenérgico (ADRB1) e *Val158* no gene *COMT* (Catecol-O-metiltransferase) estão associados a maior necessidade de norepinefrina e aumento do tempo de internação em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Essas variantes influenciam a sensibilidade dos receptores aos agonistas adrenérgicos, resultando em uma resposta farmacológica menos eficiente, o que implica ajustes terapêuticos mais agressivos.

De forma complementar, Snapir et al. (24) identificaram que variantes genéticas como $\alpha 2B$ -AR D/D e $\beta 2$ -AR GG afetam de modo significativo as respostas hemodinâmicas à adrenalina. Esses achados reforçam a hipótese de que a modulação genética dos receptores adrenérgicos pode interferir tanto na eficácia quanto na segurança do uso dessas substâncias, especialmente no manejo

de pacientes com perfis cardiovasculares instáveis. Por outro lado, Yogeve et al. (27), embora não tenham identificado associação significativa entre o polimorfismo *ADRB1* 389 e a resposta à dobutamina, sugeriram que o sexo feminino apresenta maior sensibilidade cardiovascular ao fármaco, indicando que a interação gene-sexo também merece atenção na prática clínica personalizada.

Esses estudos exemplificam o potencial da farmacogenética para explicar a variabilidade interindividual nas respostas a drogas vasoativas. No entanto, é necessário reconhecer que a maioria dos dados disponíveis ainda provém de estudos observacionais ou com populações específicas, dificultando sua generalização. Além disso, outros fatores, como idade, estado inflamatório, função hepática e renal, interações medicamentosas e epigenética, também exercem influência significativa sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética desses fármacos.

A escassez de ensaios clínicos randomizados robustos sobre o tema limita a incorporação plena dos achados farmacogenéticos à prática clínica. Ainda que diretrizes terapêuticas venham progressivamente incorporando informações genômicas em outras áreas — como anticoagulação com varfarina e uso de clopidogrel —, a aplicação clínica de dados farmacogenéticos em pacientes críticos permanece restrita e pouco sistematizada (14,15,18).

Há evidência de que a variabilidade de resposta a fármacos vasoativos está associada a fatores farmacogenéticos. No entanto, a escassez de estudos clínicos robustos demonstra a necessidade de novas pesquisas que explorem os efeitos de polimorfismos em genes e receptores adrenérgicos. Essa abordagem pode promover avanços na medicina personalizada, com impacto na segurança e eficácia dos tratamentos.

É necessário evidenciar que poucos estudos abordam essa temática, sobretudo estudos clínicos randomizados. Sendo assim, esse trabalho promove uma discussão sobre a necessidade da consolidação de mais pesquisas sobre as variadas alterações polimórficas, seja elas em genes ou receptores, que afetam na resposta farmacológica e levam em conta o paciente e sua interação com a droga, para a prática clínica.

Assim, evidencia-se a importância de integrar o conhecimento sobre farmacogenética ao raciocínio clínico individualizado, especialmente em contextos de alta complexidade. O desenvolvimento de algoritmos clínicos baseados em variantes genéticas pode, no futuro, reduzir o tempo de titulação de drogas vasoativas, minimizar reações adversas e melhorar os desfechos clínicos.

Esses resultados ilustram a complexidade da farmacogenética e a necessidade de individualização terapêutica baseada no perfil genético do paciente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados reunidos nesta revisão indicam que a resposta a fármacos vasoativos é modulada por variantes genéticas, particularmente aquelas relacionadas aos receptores adrenérgicos e às enzimas metabolizadoras de catecolaminas. A identificação desses polimorfismos pode ajudar a prever o comportamento terapêutico de pacientes em uso de drogas vasoativas, contribuindo para a prática da medicina personalizada.

Contudo, a evidência disponível ainda é escassa, fragmentada e oriunda, em sua maioria, de estudos observacionais, com limitações metodológicas. A ausência de ensaios clínicos randomizados, multicêntricos e com grandes amostras representa um obstáculo importante para a consolidação do conhecimento e sua aplicação prática.

Este trabalho contribui para fomentar a discussão sobre a necessidade urgente de ampliação das pesquisas sobre polimorfismos genéticos que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica de agentes vasoativos. O aprofundamento desse campo poderá, futuramente, permitir uma personalização terapêutica mais precisa, segura e eficiente.

Portanto, reforça-se a recomendação para que futuras investigações se concentrem na construção de evidências clínicas robustas que validem a aplicação da farmacogenética na prescrição de drogas vasoativas, com vistas à otimização terapêutica e à promoção de melhores desfechos em contextos críticos.

REFERÊNCIAS

1. Keshava N, Tiwari G, Datta A. Defining subpopulations of differential drug response to reveal novel target populations. *NPJ Syst Biol Appl*. 2019;5:36. doi:10.1038/s41540-019-0113-4
2. Ostini FM, Antoniazzi P, Filho AP, Bestetti R, Cardoso MCM, Basile-Filho A. O uso de drogas vasoativas em terapia intensiva. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 1998;31(3):400–11.
3. Fonseca JCL. Drogas vasoativas: uso racional. *Rev Socerj*. 2001;14(2). Available from: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2001_02/a2001_v14_n02_art07
4. Muri EMF, Sposito MM de M, Metsavaht L. Pharmacology of vasoactive drugs. *Acta Fisiátr*. 2010;17(1):22–7.
5. Miranda MPF, Soriano FG, Secoli SR. Efeitos de dopamina e noradrenalina no fluxo sanguíneo regional no tratamento do choque séptico. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2008;20(1).
6. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
7. Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*. 2006;39(4):515.
8. Pessoa R, Nacul F, Noël F. Farmacogenética e farmacogenômica: evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. *Infarma*. 2006;18. Available from: <https://cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/11/infarma10.pdf>
9. Taylor MRG, Bristow MR. The emerging pharmacogenomics of the β -adrenergic receptors. *Congest Heart Fail*. 2004;10(6):281–8.
10. Borjesson M. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(22):1853–8.
11. Alves D, Luizon M. Interações gene-gene na via de sinalização induzida pela visfatina/NAMPT na farmacogenética da pré-eclâmpsia [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2020. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/36222/1/Daniela%20Alves%20Pereira%20-%20Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Mestrado.pdf>
12. Cacabelos R, Martínez-Bouza R. Genomics and pharmacogenomics of dementia. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):566–76.
13. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1–12.
14. Adefurin A, Ghimire LV, Kohli U, Muszkat M, Sofowora GG, Li C, et al. Genetic variation in the α 1A-adrenergic receptor and phenylephrine-mediated vasoconstriction. *Pharmacogenomics J*. 2014;15(4):310–5.
15. Ahles A, Engelhardt S. Polymorphic variants of adrenoceptors: pharmacology, physiology, and role in disease. *Pharmacol Rev*. 2014;66(3):598–637.
16. Brodde OE. β 1- and β 2-adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular diseases and drug responses. *Pharmacol Ther*. 2008;117(1):1–29.
17. Dhein S, Dohmen PM, Sauer M, Tews J, Weickmann J, Funkat AK, et al. Effects of β -

adrenoceptor and catechol-O-methyl-transferase (COMT) polymorphism on postoperative outcome in cardiac surgery patients. *Med Sci Monit Basic Res.* 2017;23:223–33.

18. Hallberg P, Karlsson J, Kurland L, Lind L, Kahan T, Malmqvist K, et al. The CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2002;20(10):2089–93.

19. Karlsson J, Lind L, Hallberg P, Michaëlsson K, Kurland L, Kahan T, et al. Beta1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to Beta1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol.* 2004;27(6):347–50.

20. Kurland L, Melhus H, Karlsson J, Kahan T, Malmqvist K, Öhman P, et al. Polymorphisms in the angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene are related to change in left ventricular mass during antihypertensive treatment: results from the SILVHIA trial. *J Hypertens.* 2002;20(4):657–63.

22. Liljedahl U, Karlsson J, Melhus H, Kurland L, Lindersson M, Kahan T, et al. Pharmacogenetics. *Pharmacogenetics.* 2003;13(1):7–17. doi:10.1097/00008571-200301000-00003

23. Matsunaga T, Yasuda K, Adachi T, Gu N, Yamamura T, Moritani T, et al. Association of β -adrenoceptor polymorphisms with cardiac autonomic modulation in Japanese males. *Am Heart J.* 2007;154(4):759–66.

24. Piccini JP, Abraham WT, Dufton C, Carroll IA, Healey JS, Dirk J, et al. Bucindolol for the maintenance of sinus rhythm in a genotype-defined HF population. *JACC Heart Fail.* 2019;7(7):586–98.

25. Snapir A, Koskenvuo J, Toikka J, Orho-Melander M, Hinkka S, Saraste M, et al. Effects of common polymorphisms in the α 1A-, α 2B-, β 1- and β 2-adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;104(5):509–20.

26. Vandell AG, Lobmeyer MT, Gawronski BE, Langaee T, Gong Y, Gums JG, et al. G protein receptor kinase 4 polymorphisms. *Hypertension.* 2012;60(4):957–64.

27. Wieneke H, Svendsen JH, Lande J, Spencker S, Martínez JG, Strohmer B, et al. Polymorphisms in the GNAS gene as predictors of ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death: results from the DISCOVERY trial and Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(12).

28. Yogev D, Basheer M, Perlman A, Blotnick S, Caraco Y, Muszkat M. The hemodynamic response to constant dobutamine infusion. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(6):139–46.



Esta obra está licenciado com uma Licença [Creative Commons Atribuição-NãoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).