

Genotipagem das enzimas CYP450

Os genes da família CYP450 e o metabolismo de fármacos

A variabilidade individual na resposta ao medicamento pode ser atribuída a uma conseqüência de múltiplos fatores tais como: idade, gênero, massa corpórea, funcionamento renal e hepático, terapia concomitante, natureza da doença, etnia, fatores genéticos e ambientais. Estima-se que a genética pode ser a razão de 20 a 95 % da variabilidade na biodisponibilidade da droga e em seus efeitos. O fármaco, uma vez administrado, é absorvido e distribuído até seu sítio de ação, onde interage com enzimas ou receptores sendo metabolizado e depois excretado. Cada um desses processos pode envolver variações genéticas clinicamente significativas tendo a capacidade de influenciar a resposta terapêutica.

Nos humanos, as enzimas codificadas pelos genes da família CYP450 são encontradas principalmente no fígado, onde são responsáveis pelo metabolismo de drogas, toxinas e outras substâncias. As enzimas P450 modificam esses compostos de forma a aumentar a sua solubilidade e facilitar a sua excreção. Alguns medicamentos precisam ser metabolizados pelas CYPs para só então tornarem-se ativos. Esses processos afetam (facilitando ou dificultando) os níveis sanguíneos dos fármacos.

O gene *CYP2D6* é de natureza altamente polimórfica com mais de 90 variações alélicas descritas até o momento, além da variação em seu número de cópias. Aproximadamente 20 desses alelos têm alguma influência no metabolismo de fármacos. Os alelos diferem na frequência da sua distribuição em diferentes grupos étnicos. De acordo com a característica observada da atividade da *CYP2D6* do indivíduo, o fenótipo é dividido em quatro categorias principais: metabolizadores lentos, intermediários, normais e ultra-rápidos.

Na enzima *CYP2C19* foram identificadas cerca de 21 variações alélicas para *CYP2C19*, porém apenas 4 tem repercussão funcional identificada até o momento, sendo que o alelo *CYP2C19*17* foi descrito recentemente e seus portadores apresentam um fenótipo rápido.

Medicamentos metabolizados pela *CYP2D6* e *CYP2C19*

A enzima codificada pelo gene *CYP2D6* tem um papel fundamental no metabolismo de muitos medicamentos usados na Depressão Maior, Esquizofrenia, transtorno Bipolar, doenças cardiovasculares, controle da dor, controle hormonal de reincidência de câncer de mama, entre outros. A enzima codificada pelo gene *CYP2C19* metaboliza muitos fármacos benzodiazepínicos, antiepilépticos, inibidores de bomba de próton (usados no tratamento de úlceras e esofagites), antidepressivos tricíclicos, quimioterápicos, e outros.

CYP2D6

Psicofármacos		Cardiovasculares	Outros
Antidepressivos	Antipsicóticos	Bisoprolol	Codeína
Amitriptilina	Aripiprazol	Carvedilol	Dextrometorfano
Clomipramina	Haloperidol	Flecainide	Di-hidrocodeína
Desipramina	Olanzapina	Metoprolol	Fentanila
Fluoxetina	Perfenazina	Mexiletina	Flecainida
Fluvoxamina	Risperidona	Propafenona	Hidrocodona
Imipramina	Tioridazina	Propranolol	Meperidina
Maprotilina	Zuclopentixol	Timolol	Metoclopramida
Nortriptilina			Morfina
Paroxetina			Oxicodona
Trazodona		Oncológicos	Pantoprazol
Trimipramina	Outros	Tamoxifeno	Propoxifeno
Venlafaxina	Anfetaminas	Ondansetrona	Tramadol
	Atomoxetina	Tropisetrona	
	Metadona		

CYP2C19

Antidepressivos	Antiepilépticos	Antipsicóticos	Inibidores de bomba de próton	Outros
Amitriptilina	Diazepam	Aripirazol	Lansoprazol	Carisoprodol
Citalopram	Fenitoína	Clozapina	Omeprazol	Ciclofosfamida
Clomipramina	Fenobarbital	Olanzapina	Pantoprazol	Clopidogrel
Desipramina	Mefenitoína			Difenidramina
Doxepina				Indometacina
Escitalopram				Metadona
Fluoxetina				Nelfinavir
Imipramina				Nilutamida
Moclobemida				Pentamidina
Sertralina				Progesterona
Trimipramina				Cloroguanida
				R-warfarina
				Teniposídeo

Inibidores de CYP2D6

Além dos fatores genéticos, a atividade da CYP2D6 e da CYP2C19 também pode ser influenciada pelo uso de drogas inibidoras ou inibidoras. Então, um indivíduo com 1 alelo nulo (CYP2D6 *3, *4, *5, *6 ou *11) e fazendo uso de um inibidor potente, pode se comportar como um metabolizador lento.

Medicamentos que podem alterar a atividade de CYP2D6

Inibidores

Paroxetina
Fluoxetina
Bupropiona
Quinidina
Duloxetina
Tioridazina
Amiodarona
Difenidramina
Cimetidina
Sertralina
Venlafaxina
Citalopram
Escitalopram

Indutores

Carbamazepina
Fenobarbital
Fenitoína
Primidona
Etanol
Rifampina
Ritonavir
Hypericum (erva de São João)

Modificado de Stearns e Rae. *Expert Rev Mol Med*. 2008; 10:e34.

Medicamentos que podem alterar a atividade de CYP2C19

Inibidores

Cloranfenicol
Cimetidina
Clopidogrel
Delavirdina
Efavirenz
Esomeprazol
Felbamato
Fluconazol
Fluoxetina
Fluvoxamina
Isoniazida
Moclobemida
Modafinil
Omeprazol
Oxcarbazepina

Indutores

Aminoglutetimida
Artemisinina
Barbituratos
Carbamazepina
Fenitoína
Primidona
Rifampina
Rifapentina

Hypericum (erva de São João)

Modificado de Stearns e Rae. *Expert Rev Mol Med.* 2008; 10:e34.

Distribuição étnica dos polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19

As variações genéticas (chamadas de polimorfismos) dos genes CYP2D6 e CYP2C19 não são distribuídas de forma homogênea entre pessoas de grupos étnicos diferentes. Os metabolizadores extensivos são a maioria em qualquer população já estudada (incluindo o Brasil). Eles compreendem em média 63% dos indivíduos, variando de 47,3 a 90% em algumas populações. A segunda classe mais freqüente são os metabolizadores intermediários, os quais compreendem 12 a 49% das populações estudadas. Os metabolizadores ultra-rápidos estão entre 2 a 12% dos indivíduos, enquanto os metabolizadores lentos são a classe menos freqüente e respondem por 5-12% das populações estudadas.

CYP2D6 (atividade enzimática)	Freqüências na nossa população (%)
metabolizadores normais	62,6
metabolizadores intermediários	11,2
metabolizadores lentos	17,3
metabolizadores ultra-rápidos	8,8

Para a enzima CYP2C19, aproximadamente 60-80% dos indivíduos têm atividade enzimática normal (variante CYP2C19*1) e 10-18% têm atividade diminuída (variantes CYP2C19*2 e CYP2C19*3). Mais recentemente começou a ser estudado também uma variante de CYP2C19 com atividade enzimática aumentada (CYP2C19*17). Existem poucas populações estudadas para essa variante e, em nossa amostra, a frequência é expressiva (17%).

CYP2C19 (atividade enzimática)	Freqüências na nossa população (%)
metabolizadores normais	61,7
metabolizadores lentos	16
metabolizadores rápidos	22,3

Glossário

Fármaco deriva do termo grego *phármakon*, que tanto pode significar veneno como remédio. Na terminologia farmacêutica fármaco designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica. De acordo com esta definição, *fármaco* designa qualquer *droga* que seja utilizada com fim medicinal

Metabolismo (do grego *metabolismos*, que significa "mudança", troca) é o conjunto de transformações que as substâncias químicas sofrem no interior dos organismos vivos.

Metabolismo das drogas refere-se ao processo metabólico das drogas, sua modificação bioquímica ou degradação, geralmente através de sistemas enzimáticos especializados. O metabolismo das drogas geralmente converte compostos químicos lipofílicos em produtos mais prontamente excretados. Sua taxa é um determinante importante da duração e intensidade da ação farmacológica das drogas