



Impacto do polimorfismo do citocromo P450 na farmacocinética dos opioides

Impact of cytochrome P450 polymorphism on opioid pharmacokinetics

Impacto del polimorfismo del citocromo P450 en la farmacocinética de opioides

Isabella Bentes Santana¹, Liliane Rosa Alves Manaças², Rebeka Caribé Badin^{2,3}.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o impacto dos polimorfismos dos genes codificadores das enzimas do citocromo P450 nos padrões farmacocinéticos dos opioides, além de investigar sua influência na ocorrência de reações adversas e desordens relacionadas ao uso dessa importante classe farmacológica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, as bases de dados utilizadas foram PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e SciELO. **Resultados:** Um total de 300 artigos foram recuperados com base nas estratégias de busca, além de 2 artigos de fontes externas. Dentre os artigos analisados, 296 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão. Ao final da análise, 6 artigos foram selecionados. Os polimorfismos mais investigados envolveram os genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6 e CYP1A2. **Considerações finais:** Estudos de farmacogenética são essenciais, especialmente os que investigam os polimorfismos dos genes responsáveis pelas enzimas do complexo CYP450, pois ajudam a otimizar e individualizar os tratamentos farmacoterapêuticos com opioides. No entanto, ainda existem várias lacunas a serem exploradas nesse campo, reforçando a necessidade de novos estudos e do desenvolvimento de ferramentas que viabilizem a aplicação desses conhecimentos em larga escala na prática clínica.

Palavras-chave: Farmacogenética, Opioides, Genes, Citocromo P450, Metabolismo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the impact of polymorphisms in genes encoding cytochrome P450 enzymes on the pharmacokinetic patterns of opioids, in addition to investigating their influence on the occurrence of adverse reactions and disorders related to the use of this important pharmacological class. **Methods:** This is an integrative review; the databases used were PubMed, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (Lilacs), and SciELO. **Results:** A total of 300 articles were retrieved based on the search strategies, in addition to 2 articles from external sources. Among the articles analyzed, 296 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. At the end of the analysis, 6 articles were selected. The most investigated polymorphisms involved the genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6, and CYP1A2. **Final considerations:** Pharmacogenetic studies are essential, especially those investigating polymorphisms of genes responsible for CYP450 enzymes, as they help to optimize and individualize pharmacotherapeutic treatments with opioids. However, there are still several gaps to be explored in this field, reinforcing the need for new studies and the development of tools that enable the application of this knowledge on a large scale in clinical practice.

Keywords: Pharmacogenetics, Opioids, Genes, Cytochrome P450, Metabolism.

¹ Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus - AM.

² Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro – RJ.

³ Hospital Universitário Getúlio Vargas (HUGV), Manaus – AM.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto de los polimorfismos en genes que codifican enzimas del citocromo P450 en los patrones farmacocinéticos de los opioides, además de investigar su influencia en la aparición de reacciones adversas y trastornos relacionados con el uso de esta importante clase farmacológica. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, las bases de datos utilizadas fueron PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (Lilacs) y SciELO. **Resultados:** Se recuperaron un total de 300 artículos con base en las estrategias de búsqueda, además de 2 artículos de fuentes externas. Entre los artículos analizados, 296 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Al final del análisis se seleccionaron 6 artículos. Los polimorfismos más investigados involucraron los genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6 y CYP1A2. **Consideraciones finales:** Los estudios farmacogenéticos son esenciales, especialmente aquellos que investigan polimorfismos de genes responsables de las enzimas del complejo CYP450, ya que ayudan a optimizar e individualizar los tratamientos farmacoterapéuticos con opioides. Sin embargo, aún existen varias lagunas por explorar en este campo, lo que refuerza la necesidad de nuevos estudios y el desarrollo de herramientas que permitan la aplicación de este conocimiento a gran escala en la práctica clínica.

Palabras clave: Farmacogenética, Opioides, Genes, Citocromo P450, Metabolismo.

INTRODUÇÃO

A dor, tanto aguda quanto crônica, é um problema comum em uma grande parcela da população mundial causando limitação das atividades cotidianas e afetando, por consequência, a saúde mental dos indivíduos através de episódios de ansiedade, insônia e até mesmo depressão (SANTOS D, et al., 2023). A dor pode ser classificada em neuropática, nociceptiva e nociplástica (FITZCHARLES, M.-A, et al., 2021). Dentre os tratamentos farmacológicos para analgesia destaca-se a classe dos opioides, sendo padrão ouro para o alívio de dores moderadas a severa especialmente em pacientes oncológicos, pós-cirúrgicos e sob cuidados paliativos (WONG AK, et al., 2022).

Os opioides exercem seus efeitos farmacodinâmicos principalmente através da ativação dos receptores opioides que são acoplados à proteína G. Existem três tipos principais de receptores opioides: mu (μ), delta (δ) e kappa (κ), que estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central e periférico (PAUL B, et al., 2023). Os opioides apresentam maior afinidade pelo receptor mu, o qual quando ativado por agonistas acarreta analgesia (HIGGINBOTHAM JA, et al., 2022; CORDER G, et al., 2018).

As funções fisiológicas mais conhecidas dos opioides são: analgesia tanto central como periférica (BAGLEY EE e INGRAM SL, 2020), regulação do humor e bem-estar através da modulação dos circuitos de recompensa e prazer no cérebro principalmente pela ativação de receptores μ – associada a euforia (TOUBIA T e KHALIFE T., 2019), resposta ao estresse através da liberação de hormônios e da resposta comportamental (FRIEDMAN A e NABONG L., 2020), função gastrointestinal regulando a motilidade e secreção, controle respiratório ativando receptores μ – que pode levar à depressão respiratória (CAMILLERI M, et al., 2017), função imunológica com receptores em leucócitos (ESCH T, et al., 2020) e funções cognitivas e decisórias mediadas por mecanismos de sinalização celular, incluindo a inibição da adenilato ciclase, a hiperpolarização neuronal e a modulação da liberação de neurotransmissores (TOUBIA T e KHALIFE T, 2019).

Os opioides podem ser compostos químicos de origem natural, sintética ou semissintética que agem na grande maioria como agonistas de receptores opioides mu. Essas substâncias agem estimulando indiretamente os sistemas dopaminérgicos mesocórtico/mesolímbicos e nigroestriatal e por esse motivo o uso de fármacos dessa classe deve ser feito com cautela, devido ao elevado risco de desenvolver tolerância, dependência e até mesmo overdose (SANTOS D, et al., 2023; STEIDL, S, et al., 2017).

Os humanos apresentam cerca de 20.000 genes codificadores de proteínas que equivalem a aproximadamente 1% da sequência do genoma. As variantes genéticas podem ser herdadas geneticamente dos pais ou adquiridas durante a vida através de fatores ambientais. Todos os seres humanos compartilham 99,9% da sequência do genoma com qualquer outro indivíduo, apenas 0,1% são diferentes. O impacto das diferenças genéticas é responsável por mudanças significativas no fenótipo visível, fatores metabólicos e imunológicos (WONG AK, et al., 2022).

Os polimorfismos de genes que codificam enzimas, transportadores e receptores podem alterar significativamente o perfil farmacocinético e farmacodinâmico e o risco de eventos adversos relacionados a medicamentos. Dentro desse contexto, há alguns anos a farmacogenômica surge como uma área de interesse no manejo clínico de pacientes que necessitam realizar a terapia com opioides, pois ela tem a capacidade de proporcionar uma prescrição individualizada, eficaz e segura, levando em conta a farmacogenética do indivíduo. A farmacogenética analisa de forma específica a variação genética presente no DNA, enquanto a farmacogenômica analisa o genoma completo, nos efeitos dos medicamentos (PRINCIPI N, et al., 2023; WONG AK, et al., 2022).

Há diversos polimorfismos genéticos, sendo que alguns não provocam alterações perceptíveis que diferenciam o portador da maioria considerada "normal", enquanto outros impactam o metabolismo de substâncias, como os fármacos, exigindo atenção especial para esses indivíduos. Em especial há evidências que polimorfismos genéticos influenciam marcadamente a metabolização dos fármacos, pelas enzimas do complexo do citocromo P450. Diante disso, o presente estudo teve como objetivo avaliar o impacto do polimorfismo desses genes nos padrões farmacocinéticos dos opioides, bem como averiguar sua influência na ocorrência de reações adversas e desordens relacionadas ao uso dessa importante classe farmacológica.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa construída por seis etapas: 1) Definição da questão de pesquisa; 2) Determinação dos critérios de inclusão e exclusão; 3) Localização e seleção preliminar dos estudos relevantes; 4) Extração das informações dos estudos selecionados; 5) Análise e interpretação dos dados obtidos; e 6) Elaboração e apresentação dos resultados da revisão.

A pergunta norteadora foi "Qual o impacto dos polimorfismos dos genes que codificam as enzimas pertencentes à família do citocromo P450 nos padrões farmacocinéticos dos opioides?"

As bases de dados consultadas para esta revisão foram PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e SciELO. As buscas utilizaram os seguintes descritores: "Analgesics, Opioid"[Mesh] OR Opioid* OR Opioid Agonists, Partial OR Opioid Analgesic OR Opioid Analgesics OR Opioid Full Agonists OR Opioid Mixed Agonist Antagonists OR Opioid Mixed Agonist-Antagonists OR Opioid Partial Agonists) AND ("Pharmacogenetics"[Mesh] OR Pharmacogenomics. As estratégias de busca aplicadas estão detalhadas no **Quadro 1**.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos científicos disponíveis em texto completo, publicados entre 2019 e 2023, e redigidos em português, inglês ou espanhol referentes aos genes responsáveis pela codificação das enzimas pertencentes ao complexo CYP450 relacionado com o metabolismo de opioides. Enquanto os critérios de exclusão foram artigos científicos que abordassem outros polimorfismos genéticos, artigos duplicados, livros e revisões.

Quadro 1 - Estratégias de busca da revisão integrativa.

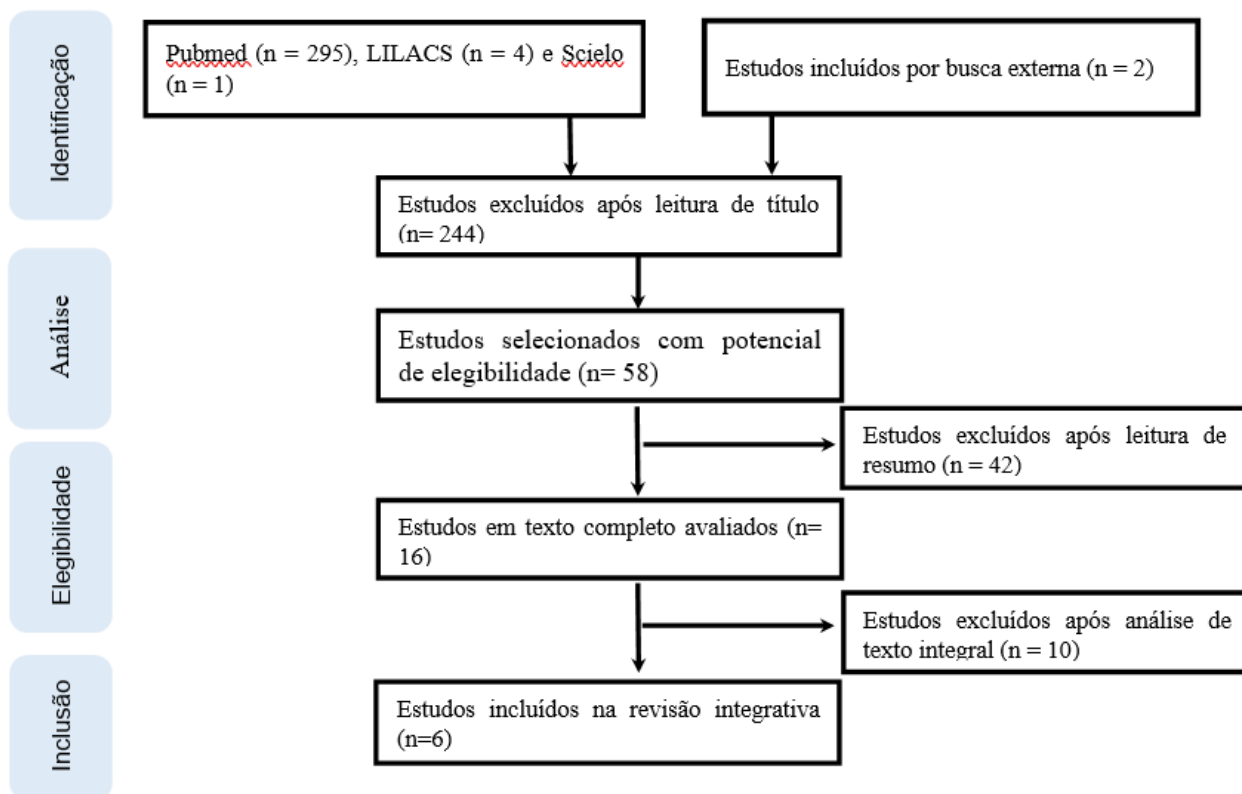
Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	("Analgesics, Opioid"[Mesh] OR Opioid* OR Opioid Agonists, Partial OR Opioid Analgesic OR Opioid Analgesics OR Opioid Full Agonists OR Opioid Mixed Agonist Antagonists OR Opioid Mixed Agonist-Antagonists OR Opioid Partial Agonists) AND ("Pharmacogenetics"[Mesh] OR Pharmacogenomics)
Lilacs	(Analgésicos Opioides OR Analgésico Opióide OR Opióide OR Opioides) AND (Farmacogenética OR Farmacogenômica OR Farmacogenética OR Farmacogenômica)
Scielo	("Analgésicos Opioides" OR Analgésico Opióide OR Opióide OR Opioides) AND (Farmacogenética OR Farmacogenômica)

Fonte: Santana IB, et al., 2025.

RESULTADOS

Foram identificados 300 artigos por meio das estratégias de busca e 02 artigos de fontes externas. Após a triagem inicial, baseada na leitura de títulos e resumos, 286 artigos foram excluídos e outros 10 foram removidos após a revisão completa dos textos por não cumprirem os critérios de inclusão estabelecidos. Como ilustrado no fluxograma da **Figura 1**, ao término da análise, 6 artigos foram selecionados para inclusão na revisão integrativa.

Figura 1 - Processo metodológico de revisão integrativa de literatura.



Fonte: Santana IB, et al., 2025. Adaptado e traduzido de PRISMA 2020.

Dos 6 artigos incluídos, os polimorfismos analisados foram nos genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6 e CYP1A2, a caracterização dos estudos está descrita na **Tabela 2**.

Tabela 2- Artigos selecionados e resultados principais.

Autor/Ano/País	Revista	Metodologia	Tipo de intervenção	Gene	Alelo/Fenótipo	Efeitos do polimorfismo
Ettienne, et al (2019). Washington D.C	Journal of the National Medical Association	Um estudo de coorte retrospectivo	113 pacientes, em tratamento para OUD à base de buprenorfina, realizaram testes farmacogenômicos clínicos para CYP3A4 e CYP3A5	CYP3A4 CYP3A5	*1B PM (metabolizador pobre), IM (metabolizador intermediário), EM (metabolizador extensivo)	Pacientes com pelo menos uma cópia do alelo CYP3A4*1B exibem uma taxa acelerada de metabolismo da buprenorfina em comparação com o alelo selvagem CYP3A4*1. Pacientes classificados EM, necessitam de uma dose maior de buprenorfina do que os IM e PM, para alcançar o efeito farmacológico desejado.
Saiz-Rodríguez, et al (2019). Espanha	Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology	Estudo clínico randomizado	Trinta e cinco voluntários saudáveis recebendo uma dose oral única de 300 mcg de fentanil foram genotipados para polimorfismos das enzimas do citocromo P450 (CYP3A4 e CYP3A5) por PCR em tempo real	CYP3A4 CYP3A5	*22 *3	Redução da expressão de mRNA apresentando maior área sob curva de concentração-tempo (AUC) e menores valores de depuração. A farmacocinética é afetada pelo sexo. Não foi associado a alterações no perfil farmacocinético

Autor/Ano/País	Revista	Metodologia	Tipo de intervenção	Gene	Alelo/Fenótipo	Efeitos do polimorfismo
Saiz-Rodríguez, et al(2020). Espanha	Pharmacogenomics	Estudo clínico Fase 1, randomizado, aberto, cruzado, unicêntrico, com dois períodos separados por um intervalo de 7 dias.	24 voluntários saudáveis receberam uma dose oral única de 37,5 mg de tramadol. Genotiparam polimorfismos nos genes CYP2D6, CYP2B6, CYP3A4 e CYP3A5.	CYP2D6	IM (metabolizador intermediário), NM (metabolizador normal), UM (metabolizador ultrarrápido)	IM apresentou maior área sob a curva concentração-tempo, concentração máxima e tempo de meia-vida, compatível com menor depuração do tramadol
				CYP2B6	G516T G/G G516T G/T G516T T/T	G516T T/T foi associado a maior área sob a curva concentração-tempo e concentração máxima.
				CYP3A4	*20, *22, *1	Não houve associação significativa entre os polimorfismos e a farmacocinética
				CYP3A5	*3, *1	Não houve associação significativa entre os polimorfismos e a farmacocinética
Lopes, et al (2020). Minnesota-USA	Pharmacogenomics and Personalized Medicine	Estudo observacional retrospectivo	Análise de fenótipos do CYP2D6 e sua atividade enzimática quanto ao controle da dor e reações adversas relacionadas ao uso de codeína e tramadol em uma grande amostra de pacientes.	CYP2D6	Metabolizadores ultrarrápido (UM), extenso (EM), intermediário (IM) e pobre (PM)	Fenótipo UM apresentaram taxas mais altas de reações adversas (significância estatística entre as mulheres). Fenótipo PM apresentaram taxas mais altas de controle ruim da dor (entre as mulheres).

Autor/Ano/País	Revista	Metodologia	Tipo de intervenção	Gene	Alelo/Fenótipo		Efeitos do polimorfismo
Jakobsson, et al(2021). Suécia	Forensic Science International: Genetics	Estudo quantitativo retrospectiva	Autópsia em 174 usuários de oxicodona para análise da concentração de oxicodona e seus metabólitos e genotipagem para CYP2D6*3, *4, *5 e *6.	CYP2D6	*3		PMs e IM tiveram concentrações significativamente superior de oxicodona e noroxicodona comparado aos EMs e UM.
					*4		
					*5		
					*6		
Freiermuth, et al (2023). Estados Unidos	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Estudo transversal	Qualquer participante que relatou uso de opioides nos últimos 12 meses, foi questionado sobre questões de transtorno ao uso de opioides para determinar o TUD atual.	CYP3A5	rs15524	rs776746	Maiores probabilidades de desenvolver desordens por uso de opioides
				CYP3A4	rs2740574		Menor risco de desenvolver desordens por uso de opioides.
			CYP1A2	rs2069514		Menor risco de ter desordens por uso de opioides	

Fonte: Santana IB, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Os estudos farmacogenéticos dos fármacos opioides avaliam principalmente os genes que impactam aspectos farmacocinéticos e farmacodinâmicos acarretando variabilidade individual na eficácia e no alívio da dor, incidência de reações adversas e dependência (LOPES, et al., 2020).

Todos os medicamentos administrados no organismo percorrem etapas que envolvem diferentes sistemas e órgãos até serem excretados, processo que define a farmacocinética. A farmacocinética é compreendida em 4 fases: absorção, distribuição, metabolização e excreção. O metabolismo dessas substâncias é influenciado por diversos fatores, como a forma farmacêutica, a via de administração, o tipo de droga – pró-fármaco ou princípio ativo –, a concentração e as interações tanto com o organismo quanto com outras substâncias presentes. Para que uma substância exerça uma ação (seja ela positiva ou negativa) no corpo humano, é necessário que esteja em sua forma ativa. Muitos fármacos precisam passar por metabolização por meio de enzimas específicas para facilitar sua biodisponibilidade (SONG Y, et al., 2021).

O metabolismo de medicamentos geralmente envolve sua conversão em substâncias mais simples e hidrossolúveis, facilitando sua eliminação do corpo. Ele ocorre em duas fases: fase I e fase II, que, embora frequentemente ocorram em sequência, podem acontecer separadamente, dependendo do fármaco. As reações de fase I incluem a incorporação de grupos polares, como hidroxila e carbonila, e processos como N-desalquilação, O-desalquilação, hidroxilação, oxidação e desaminação. A maioria dessas reações é catalisada por enzimas da família CYP 450. Enquanto as reações de fase II envolvem a conjugação do fármaco ou seu metabólito com compostos orgânicos. Essas reações incluem glicuronidação, sulfatação e metilação (BADIN RC, et al., 2022).

CYP 450 é uma superfamília de enzimas que contém um grupo heme e é responsável por catalisar o metabolismo de diversos medicamentos. O sistema de nomenclatura das enzimas CYP450 utiliza uma classificação em três níveis, baseada na biologia molecular: família (enzimas da mesma família compartilham mais de 40% de homologia em suas sequências de aminoácidos), subfamília (com mais de 55% de homologia) e gene individual. As enzimas são identificadas por um número arábico (para a família), uma letra maiúscula (para a subfamília) e outro número arábico (para o gene) (CHAMBOKO CR, et al., 2023). A maioria dos genes que codificam essas enzimas apresenta polimorfismos, e, com base na composição dos alelos, os indivíduos podem ser classificados em quatro fenótipos metabólicos: metabolizadores pobres (PM), metabolizadores intermediários (IM), metabolizadores extensivos (EM) e metabolizadores ultrarrápidos (UM). Dentre os polimorfismos genéticos, destaca-se os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). Essas variações genéticas influenciam significativamente os processos farmacocinéticos, explicando as diferenças na eficácia dos fármacos e na toxicidade entre os indivíduos (DE MORAES SS, et al., 2023). Essas alterações na função enzimática influenciam o tempo de exposição ao fármaco e a intensidade da resposta aos opioides, dependendo do fenótipo metabólico de cada indivíduo. (FREIERMUTH, et al., 2023).

O sistema enzimático do citocromo P450 (CYP) pode atuar tanto na conversão de um pró-fármaco em um fármaco ativo, quanto na biotransformação em metabólitos mais hidrossolúveis para a excreção. No entanto, alguns metabólitos secundários podem manter ação farmacológica igual ou superior ao fármaco original. Dessa forma, para a classe de opioides essas etapas de metabolização são importantes para ativação (caso pró-droga) e/ou eliminação do fármaco (FREIERMUTH, et al., 2023).

O fentanil é um opioide sintético potente, agonista do receptor mu-opioide, altamente lipofílico, o que contribui para um início de ação mais rápido quando comparado à morfina (PATOCKA, et al., 2024). Aproximadamente 80% do fentanil se liga a proteínas plasmáticas, tendo como principal alvo a α 1-glicoproteína. Depois de absorvido, o fentanil é distribuído pelo corpo, atingindo seus tecidos-alvo onde pode ser transportado pela glicoproteína P (P gp), um membro da superfamília de transportadores de cassete de ligação ao trifosfato de adenosina (ATP) que atua como uma bomba de efluxo de fármacos dependente de ATP (IWESSEN –BERGMANN, et al., 2021), sendo expressa na barreira hematoencefálica e nas membranas plasmáticas do fígado, intestino delgado e rins (SAIZ-RODRÍGUEZ M, et al., 2019).

A principal via de metabolização do fentanil é realizada no fígado por duas isoformas do complexo do citocromo P450 CYP3A4 e CYP3A5 que realizam reações de N-desalquilação e hidroxilação, dando origem aos metabólitos norfentanilhdroxifentanil, norhidroxifentanil e despropionilfentanil (4-ANPP). Apenas os metabólitos inativos e aproximadamente 10% do fentanil que não sofre metabolização são excretados pelos rins (SAIZ-RODRÍGUEZ M, et al., 2019), podendo também ser eliminados por outras vias como pelas fezes ou exalação (PATOCKA, et al., 2024). Como a enzima CYP3A4 é a principal responsável pela metabolização do opioide em questão, variantes em seu gene codificador têm associação com a disponibilidade do fentanil.

A enzima CYP3A4*22 é uma proteína truncada com perda de função devido à presença de um códon de parada prematuro, o que causa uma baixa expressão de mRNA e diminuição da função da enzima metabolizadora, sendo predominantemente em europeus e americanos mestiços em comparação com africanos e asiáticos (ZHOU, et al., 2017; WANG D e SADEE W, 2016).

Saiz-Rodríguez, et al., 2019 foi o primeiro estudo a confirmar essas diferenças na função da CYP3A4*22; em seus resultados a quantidade de fentanil disponível no organismo de mulheres espanholas portadoras desse polimorfismo foi maior do que nos homens, o que pode ser explicado pela menor atividade da enzima, diminuindo o metabolismo do opioide. A diferença de disponibilidade entre os sexos pode ser explicada pela elevada lipofilicidade do fentanil e pela maior porcentagem de gordura que ocorre fisiologicamente no gênero feminino quando comparado ao gênero masculino (MARAZZITI D, et al., 2013). Outro polimorfismo do citocromo CYP450 identificado nesse estudo foi o CYP3A5*3. A enzima CYP3A5*3 é caracterizada por conter uma variante no íntron 3 que cria um sítio de splicing críptico resultando em um splicing aberrante e no aparecimento de um códon de parada prematuro que culmina na degradação do transcrito. Essa enzima, quando em homozigose para o alelo CYP3A5*3, é classificada como não expressora de CYP3A5 (RODRIGUEZ-ANTON A, et al., 2022), resultando em uma redução significativa ou ausência da metabolização do fármaco.

De acordo com os achados de Saiz-Rodríguez, et al. (2019), indivíduos portadores do alelo CYP3A5*3 não apresentaram diferenças significativas na metabolização do fentanil. Isso ocorre porque, embora a enzima CYP3A5 participe do metabolismo do fentanil, a CYP3A4 é a principal responsável por esse processo.

Ettiene, et al. (2019), em uma coorte retrospectiva com 113 pacientes em tratamento para dependência de opioides, avaliaram o impacto do polimorfismo dos genes CYP3A4 e 3A5 no metabolismo de buprenorfina. A buprenorfina é utilizada como tratamento farmacológico de pacientes diagnosticados com transtorno por uso de opioides e o metabolismo deste fármaco é realizado principalmente pelas enzimas CYP3A4 e 3A5. Este estudo demonstrou que os portadores do genótipo CYP3A4*1B, tanto homozigotos quanto heterozigotos, exibem uma metabolização acelerada da buprenorfina, exigindo doses mais altas deste medicamento para prevenir sintomas de abstinência a opioides quando comparados aos portadores do alelo selvagem CYP3A41. Outros estudos confirmam que os pacientes com fenótipo UM do gene CYP3A4*1B apresentam menor duração de efeito farmacológico (MEADEN CW, et al., 2021).

Adicionalmente, Ettiene, et al. (2019), demonstraram que de acordo com o polimorfismo do CYP3A5, os pacientes poderiam ser classificados como EM IM, ou PM da buprenorfina. Para o fenótipo EM os desfechos adequados do tratamento seriam alcançados com doses de buprenorfina superiores às recomendadas pelas agências reguladoras.

Freiermuth, et al. (2023), avaliou a influência de variantes genéticas em relação a desordens de uso de opioides (DUO), portadores das variantes de CYP3A4 (rs2740574) e CYP1A2 (rs2069514) apresentaram menor probabilidade de DUO. Enquanto as variantes CYP3A5 (rs15524 e rs776746) foram associadas a maiores probabilidades de DUO. A identificação de marcadores genéticos relacionados ao DUO desempenha papel importante ao fornecer informações mais precisas para a avaliação do risco-benefício no início ou na continuidade da terapia com opioides. Entre as diversas enzimas do citocromo P450 envolvidas no metabolismo dos opioides, a CYP2D6 é uma das mais extensivamente estudadas, justamente por ter uma grande importância na metabolização de medicamentos de variadas classes, tais como: antidepressivos,

antipsicóticos, antineoplásicos e analgésicos. No caso da classe opioide, essa enzima metaboliza principalmente codeína e tramadol. O tramadol é extensivamente metabolizado pelo fígado em O-desmetil-tramadol pela CYP2D6 e em N-desmetil-tramadol pela CYP3A4/CYP2B6, os genes codificantes dessas enzimas são altamente polimórficos, alterando a disponibilidade do metabólito ativo (NOFZIGER C, et al., 2020).

Saiz-Rodríguez, et al. (2020), em um ensaio clínico de Fase 1, analisaram a associação entre polimorfismos relacionados aos genes CYP2D6, CYP3A4, e CYP2B6, e os parâmetros farmacocinéticos do tramadol. Os resultados do estudo demonstraram que, metabolizadores intermediários apresentaram maior área sob a curva concentração/tempo, maior concentração máxima e maior tempo de meia vida, indicando níveis plasmáticos mais elevados de tramadol devido à atividade reduzida da CYP2D6. Na população do estudo, composta por 24 voluntários, não foram identificados metabolizadores pobres, portanto não foi possível comparar os parâmetros farmacocinéticos deste grupo. Quanto ao polimorfismo do gene CYP2B6, o estudo analisou os genótipos CYP2B6 G516T G/G, G/T e T/T e identificou que apenas o CYP2B6 G516T T/T foi associado a maior área sob a curva concentração/tempo e níveis plasmáticos mais elevados de tramadol, com consequente aumento do tempo de ação do fármaco no organismo. Por outro lado, não houve associação significativa entre os polimorfismos nos demais genes analisados no estudo (CYP3A4 e CYP3A5) e a farmacocinética do tramadol. Vale ressaltar que as alterações farmacocinéticas decorrentes de polimorfismos genéticos podem causar toxicidade mas também podem gerar efeitos positivos como na análise de Casajús, et. al. (2024), cujo estudo concluiu que os metabolizadores pobres do CYP2B6 tiveram maior redução da dor 30 minutos após a ingestão de tramadol e menor incidência de reações adversas.

O papel do polimorfismo do gene CYP2B6 também foi avaliado na metabolização de oxicodona. A oxicodona é um analgésico opióide frequentemente prescrito para aliviar dores de moderada a intensa e é metabolizada principalmente no fígado pelas enzimas CYP2D6 e CYP3A4, gerando os metabólitos noroxicodona, oximorfona e noroximorfona. Jakobsson, et al. (2021), avaliaram se a genotipagem do CYP2D6 poderia auxiliar na interpretação da causa do óbito, através de análise post-mortem, de usuários de oxicodona. Foram investigados os alelos CYP2D6 *3, *4, *5 e *6 e os autores identificaram que os IM ou PM apresentaram concentrações plasmáticas significativamente superior de oxicodona e noroxicodona comparado aos EM e UM. No entanto, os fenótipos do CYP2D6 não apresentavam correlação com a causa do óbito, pois estavam distribuídos igualmente entre os grupos classificados por causa de morte. É importante salientar que, para o gene CYP2D6, os alelos *3/*4/*5/*6 são metabolizadores fracos, com função nula, que corresponde a ausência de atividade enzimática e, apenas o alelo *1 é funcional, sendo classificado como EM. Os IM ou UM apresentam genótipo contendo um alelo funcional, ou múltiplas cópias de alelos funcionais, respectivamente (CPIC., 2019).

Um outro estudo, realizado por Lopes, et al.(2020), avaliaram os fenótipos do CYP2D6 e sua atividade enzimática no controle da dor e reações adversas relacionadas ao uso de codeína e tramadol em uma grande amostra de pacientes e constatou uma diferença relacionada ao sexo. Em seus resultados, as mulheres com fenótipo UM e até mesmo com fenótipos normais ou intermediários a normais apresentaram mais reações adversas, e as com fenótipo PM apresentaram menor controle da dor do que os homens. Estes dados estão de acordo com outros trabalhos que comprovaram que as mulheres tendem a ter um controle de dor menos eficaz com opióides metabolizados pela enzima CYP2D6, o que pode ser atribuído a diferenças na expressão da enzima entre os gêneros (BALLESTER P, et al., 2022). Lopes, et al. (2020) também identificaram que indivíduos negros eram mais propensos a apresentar reações adversas relacionadas aos opioides quando comparados aos brancos. Por outro lado, indivíduos mais velhos também apresentaram mais reações adversas relacionadas aos opióides quando comparados aos jovens. Alguns estudos mostram que a idade pode estar relacionada a um perfil de reações adversas mais graves, Andreaggi, et al. (2020) relatam que em pacientes idosos (≥ 65 anos), há uma maior proporção de reações adversas devido a alterações farmacocinéticas associadas ao envelhecimento. Sendo assim, alterações farmacocinéticas podem ser decorrentes de outros fatores não relacionados à genética. Vale destacar que o polimorfismo genético pode afetar a resposta a medicamentos de maneiras diferentes, e por isso, os dados farmacogenéticos são utilizados de forma personalizada e específica para cada fármaco.

A classe dos opioides é amplamente utilizada na prática clínica, e, por isso, a principal contribuição desta revisão é expandir o conhecimento sobre o impacto dos polimorfismos dos genes que codificam as enzimas do complexo CYP450. Isso possibilita a individualização da dosagem, otimizando os desfechos clínicos favoráveis, reduzindo o risco de reações indesejadas e contribuindo para avaliação do risco-benefício no início ou na continuidade da terapia com opioides, especialmente em relação ao DOU. É importante destacar que, embora esta revisão apresente genes polimórficos relacionados à metabolização dos opioides no organismo, a resposta à farmacoterapia é multifatorial.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos de farmacogenética são essenciais, especialmente os que investigam os polimorfismos dos genes responsáveis pelas enzimas do complexo CYP450, pois ajudam a otimizar e individualizar os tratamentos farmacoterapêuticos com opióides. Além disso, esses estudos oferecem insights para a prevenção de problemas relacionados ao uso dessa classe de medicamentos, como reações adversas, ineficácia terapêutica e desordens associadas ao uso. Os polimorfismos mais investigados envolvem os genes CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6, CYP2B6 e CYP1A2. A ação do medicamento depende de uma interação entre diversos genes, reações e até fatores étnicos, tornando cada indivíduo um organismo único. No entanto, ainda existem várias lacunas a serem exploradas nesse campo, o que reforça a necessidade de novos estudos e o desenvolvimento de ferramentas que viabilizem a aplicação desses conhecimentos em larga escala na assistência clínica.

REFERÊNCIAS

1. ANDREAGGI CA, et al. Safety concerns reported by consumers, manufacturers and healthcare professionals: A detailed evaluation of opioid-related adverse drug reactions in the FDA database over 15 years. *Pharmacoepidemiologyanddrugsafety*, 2020 Dec;29(12):1627-1635.
2. BADIN RC, et al. Pharmacological profile and potential drug interactions in ovarian cancer hospitalized patients. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2022; 29(5):1103-1111.
3. BAGLEY EE, INGRAM SL. Endogenous opioid peptides in the descending pain modulatory circuit. *Neuropharmacology*. 2020 Aug 15; 173:108131.
4. BALLESTER P, Muriel J, Peiró AM. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalized analgesia. *Expert Opinion onDrugMetabolism&Toxicology*. 2022 Apr;18(4):261-275.
5. CAMILLERI M, et al. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017 Sep;15(9):1338-1349.
6. CASAJÚS A, et al. Impact of CYP2D6 and CYP2B6 phenotypes on the response to tramadol in patients with acute post-surgical pain. *Clinicaland Translational Science*. 2024 Jan;17(1):e13698.
7. CHAMBOKO CR, et al. Human Cytochrome P450 1, 2, 3 Families as Pharmacogenes with Emphases on Their Antimalarial and Antituberculosis Drugs and Prevalent African Alleles. *International Journal of MolecularSciences*, 2023; 24(4): 3383.
8. CORDER G, et al. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annual review of neuroscience*, 2018 Jul 8;41:453-473.
9. CPIC. Diretriz CPIC® para codeína e CYP2D6, 2019. Disponível em: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-codeine-and-cyp2d6/>. Acessado em: 20 de dezembro de 2024.
10. DE MORAES SS, et al. Interações medicamentosa mediadas pela CYP 450 em pacientes críticos: ênfase em antifúngicos triazólicos. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2023 23, 6 (jun. 2023), e13085.
11. ETTIENNE EB, et al. Pharmacogenomics and Opioid Use Disorder: Clinical Decision Support in an African American Cohort. *JournaloftheNational Medical Association*, 2019 Dec;111(6):674-681.
12. ESCH T, et al. Emerging regulatory roles of opioid peptides, endogenous morphine, and opioid receptor subtypes in immunomodulatory processes: Metabolic, behavioral, and evolutionary perspectives. *Immunology letters*, 2020 Nov;227:28-33.

13. FITZCHARLES MA, et al. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2098-2110.
14. FREIERMUTH CE, et al. Genetic Variants Associated With Opioid Use Disorder. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2023 May;113(5):1089-1095.
15. FRIEDMAN A, NABONG L. Opioids: Pharmacology, Physiology, and Clinical Implications in Pain Medicine. *Physical medicine and rehabilitation clinics of North America*, 2020 May;31(2):289-303.
16. HIGGINBOTHAM JA, et al. Endogenous opioid systems alterations in pain and opioid use disorder. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2022 Oct 19;16:1014768.
17. IWERSEN-BERGMANN S, et al. Brain/blood ratios of methadone and ABCB1 polymorphisms in methadone-related deaths. *International Journal of Legal Medicine*, 2021 Mar;135(2):473-482.
18. JAKOBSSON G, et al. Oxycodone findings and CYP2D6 function in postmortem cases. *Forensic Science International Genetics*, 2021 Jul;53:102510.
19. LOPES GS, et al. Sex Differences in Associations Between CYP2D6 Phenotypes and Response to Opioid Analgesics. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 2020 Mar 13;13:71-79.
20. MEADEN CW, et al. A review of the existing literature on buprenorphine pharmacogenomics. *Pharmacogenomics Journal*, 2021 Apr;21(2):128-139.
21. NOFZIGER C, et al. PharmVarGeneFocus: CYP2D6. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2020 Jan;107(1):154-170.
22. PAUL B, et al. Opioid signaling and design of analgesics. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2023;195:153-176.
23. PATOCKA J, et al. Fentanyl and its derivatives: Pain-killers or man-killers? *Heliyon*, 2024 Mar 28;10(8):e28795.
24. PRINCIPI N, et al. Impact of Pharmacogenomics in Clinical Practice. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 1596.
25. PRISMA. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses [Internet]. 2024. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/>. Acesso em: 01 de dezembro de 2024.
26. RODRIGUEZ-ANTONA C, et al. Pharm Var Gene Focus: CYP3A5. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 2022 Dec;112(6):1159-1171.
27. SAIZ-RODRÍGUEZ M, et al. Involvement of CYP2D6 and CYP2B6 on tramadol pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*, 2020 Jul;21(10):663-675.
28. SAIZ-RODRÍGUEZ M, et al. Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 2019 Mar;124(3):321-329.
29. SANTOS D, et al. O papel da farmacogenómica na terapia com opioides: otimização do controlo da dor e redução do risco de dependência e overdose. *Acta Farmaceutica Portuguesa*, 2023; 12(1), 125-134.
30. SONG Y, et al. Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes Have Multifarious Influences on Treatment Outcomes. *Clinical Pharmacokinetics*. 2021 May;60(5):585-601.
31. STEIDL S, et al. Opioid-induced rewards, locomotion, and dopamine activation: A proposed model for control by mesopontine and rostromedial tegmental neurons. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 2017 Dec;83:72-82.
32. TOUBIA T, KHALIFE T. The Endogenous Opioid System: Role and Dysfunction Caused by Opioid Therapy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2019 Mar;62(1):3-10.
33. WANG D, SADEE W. CYP3A4 intronic SNP rs35599367 (CYP3A4*22) alters RNA splicing. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2016 Jan;26(1):40-3.
34. WONG AK, et al. The Role of Pharmacogenomics in Opioid Prescribing. *Current treatment options in oncology*, 2022 Oct;23(10):1353-1369. HEI