

INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMO GENÉTICOS DA ENZIMA CYP2D6 NA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TERAPIA COM CODEÍNA: UMA ABORDAGEM DA MEDICINA DE PRECISÃO

Modalidade: Resumo Expandido

Isabela Biló
Luis H. de Souza Teixeira
Thalya Kisller
Faculdade Donaduzzi

1. INTRODUÇÃO

A medicina de precisão consiste na individualização dos tratamentos de saúde com base nas características genéticas, ambientais e no estilo de vida de cada paciente, visando aumentar a eficácia terapêutica e reduzir a ocorrência de efeitos adversos (DE NEGRI; UZIEL, 2020). Nesse contexto, a farmacogenética destaca-se por investigar como as variações genéticas influenciam a resposta aos medicamentos, permitindo a seleção de terapias mais seguras e eficazes para diferentes indivíduos (DE NEGRI; UZIEL, 2020).

Entre os principais mecanismos envolvidos nessa variabilidade está o sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), responsável pelo metabolismo de diversos fármacos. Alterações genéticas nas enzimas desse sistema podem modificar a velocidade de metabolização dos medicamentos, influenciando diretamente sua eficácia e toxicidade (BRAZ et al., 2018).

A codeína constitui um importante exemplo da aplicação da medicina de precisão. Esse fármaco é considerado um pró-fármaco e necessita ser convertido em morfina pela enzima CYP2D6 para exercer seu efeito analgésico. Dessa forma, indivíduos com baixa atividade da CYP2D6 podem apresentar resposta terapêutica insuficiente, enquanto metabolizadores ultrarrápidos podem produzir concentrações excessivas de morfina, aumentando o risco de toxicidade (BRAZ et al., 2018). Assim, o presente trabalho tem como objetivo discutir a influência dos polimorfismos genéticos da CYP2D6 na metabolização da codeína e sua relevância para a medicina de precisão.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A codeína é um opioide amplamente utilizado no tratamento de dores leves e moderadas. Seu efeito analgésico é atribuído à sua bioativação em morfina, um potente agonista opioide. Essa conversão ocorre por meio da atividade do citocromo P450 2D6 (CYP2D6); dessa forma, o polimorfismo dessa enzima desempenha papel fundamental na determinação da segurança e da eficácia da codeína como analgésico (CREWS *et al.*, 2012).

Diversos opioides são metabolizados pela CYP2D6, enzima pertencente à família do citocromo P450. Ela é responsável pelo metabolismo de aproximadamente 20 a 25% dos medicamentos utilizados na prática clínica, além de participar da biotransformação de diversos outros fármacos de uso comum (CREWS *et al.*, 2021). A CYP2D6 apresenta elevado grau de polimorfismo, com cerca de 130 alelos principais já identificados e nomeados (CREWS *et al.*, 2021). Como consequência, indivíduos portadores de diferentes variantes genéticas podem apresentar taxas distintas de metabolização para um mesmo medicamento.

O polimorfismo genético é definido como a ocorrência de dois ou mais genótipos distintos coexistindo em uma mesma população de uma espécie (GREGG *et al.*, 2013). No caso da CYP2D6, esse polimorfismo possibilitou a classificação dos indivíduos em diferentes fenótipos metabólicos: metabolizadores pobres (PM), metabolizadores intermediários (IM), metabolizadores extensivos (EM) e metabolizadores ultrarrápidos (UM) (GREGG *et al.*, 2013). Essas diferenças decorrem de deleções, duplicações e mutações no gene, capazes de reduzir ou aumentar a atividade enzimática.

Pacientes classificados como metabolizadores pobres apresentam uma conversão reduzida da codeína em morfina, o que pode resultar em resposta analgésica insuficiente e eventual falha terapêutica. Estudos demonstram que indivíduos com esse perfil metabólico apresentam menor

probabilidade de alcançar um controle adequado da dor quando comparados aos metabolizadores intermediários (CARRANZA-LEON *et al.*, 2021).

3 METODOLOGIA

A pesquisa é caracterizada como uma revisão de literatura de abordagem qualitativa, desenvolvida por meio de análise e interpretação de estudos relacionados ao polimorfismo genético da enzima CYP2D6 e a influência no metabolismo da codeína. A metodologia tem como objetivo compreender as evidências científicas disponíveis acerca da variação genética da enzima e o impacto causado na eficácia e segurança da terapia analgésica com codeína.

A coleta de dados foi realizada por meio de pesquisa documental em base de dados acadêmicos reconhecidos, como PubMed e SciELO, sendo complementado por buscas na base de dados Google Scholar. Foram considerados artigos científicos, revisões e diretrizes clínicas publicados em inglês e português, com resumos disponíveis nas bases selecionadas. Para estratégia de busca, foram utilizadas palavras-chave de busca como “CYP2D6”, “fenótipos” e “codeína”, com o objetivo de identificar estudos relevantes para a temática, sendo incluídas publicações realizadas entre os anos de 2016 e 2026 para garantir atualidade nas evidências.

Após a seleção dos estudos relacionados à temática proposta, realizou-se a leitura crítica dos materiais, seguida da extração das informações pertinentes aos diferentes fenótipos metabólicos da CYP2D6, seus impactos sobre a eficácia analgésica da codeína e os possíveis efeitos adversos associados ao seu uso. Para a exclusão de artigos, foram adotados critérios como o não atendimento aos objetivos da pesquisa, trabalhos com publicação fora do período estabelecido e estudos que não abordavam a codeína como o medicamento utilizado na pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão da literatura evidenciou que a enzima CYP2D6 desempenha papel fundamental no metabolismo da codeína, sendo responsável pela sua conversão em morfina, principal composto responsável pelo efeito analgésico do medicamento. Os estudos analisados demonstram que as variações genéticas presentes no gene CYP2D6 influenciam significativamente a resposta terapêutica dos pacientes, podendo resultar tanto na redução da eficácia quanto no aumento do risco de eventos adversos (CREWS *et al.*, 2012; CREWS *et al.*, 2021).

Os indivíduos classificados como metabolizadores pobres apresentam pouca ou nenhuma atividade enzimática da CYP2D6. Nesses pacientes, a conversão da codeína em morfina ocorre de forma insuficiente, o que pode comprometer o controle da dor e levar à falha terapêutica. Diversos estudos relatam que esses indivíduos frequentemente necessitam de alternativas analgésicas, uma vez que a codeína não produz o efeito esperado (CARRANZA-LEON *et al.*, 2021; CREWS *et al.*, 2021).

Por outro lado, os metabolizadores ultrarrápidos possuem múltiplas cópias funcionais do gene CYP2D6, resultando em uma produção acelerada de morfina após a administração da codeína. Essa condição está associada a concentrações plasmáticas elevadas do metabólito ativo, aumentando consideravelmente o risco de efeitos adversos, como sedação excessiva, depressão respiratória e, em casos mais graves, intoxicação potencialmente fatal. Esses achados reforçam a necessidade de cautela na prescrição desse medicamento para indivíduos com esse perfil genético (CREWS *et al.*, 2012; CREWS *et al.*, 2021).

Os metabolizadores intermediários e normais (ou extensivos) geralmente apresentam respostas mais previsíveis ao tratamento. Entretanto, a literatura demonstra que fatores como idade, peso corporal, presença de doenças hepáticas, uso concomitante de outros medicamentos e características individuais também podem influenciar a resposta clínica à codeína, mesmo em pacientes sem alterações genéticas significativas (CREGG *et al.*, 2013; BRAZ *et al.*, 2018).

Outro aspecto importante observado nos estudos foi a crescente valorização da farmacogenética como ferramenta para a medicina personalizada. A identificação prévia dos polimorfismos da CYP2D6 pode auxiliar profissionais de saúde na escolha do tratamento mais adequado para cada paciente, reduzindo riscos e aumentando a eficácia terapêutica. Diversas diretrizes internacionais já recomendam considerar o perfil genético antes da utilização da codeína em determinadas populações, especialmente em crianças, idosos e pacientes com histórico de reações adversas (CREWS *et al.*, 2021; DE NEGRI; UZIEL, 2020).

Além disso, os resultados encontrados demonstram que a incorporação de testes farmacogenéticos na prática clínica pode contribuir para a otimização da terapia analgésica, evitando tentativas sucessivas de tratamento e diminuindo custos relacionados a internações e complicações decorrentes do uso inadequado do medicamento. Apesar disso, desafios como o alto custo dos testes e a limitada disponibilidade em alguns sistemas de saúde ainda representam obstáculos para sua ampla implementação (DE NEGRI; UZIEL, 2020; CREWS et al., 2021).

Dessa forma, os estudos analisados confirmam que os polimorfismos da CYP2D6 possuem impacto direto na segurança e na eficácia da terapia com codeína. A compreensão dessas variações genéticas permite uma abordagem mais individualizada do tratamento, contribuindo para melhores resultados clínicos e para o uso mais racional dos medicamentos (CARRANZA-LEON et al., 2021; CREWS et al., 2021).

Tabela 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão sobre a influência dos polimorfismos da CYP2D6 na eficácia e segurança da terapia com codeína.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Amostra/População	Objetivo	Principais achados
Braz et al. (2018)	Estudo transversal, retrospectivo e descritivo	190 pacientes idosos (≥ 60 anos) atendidos em um hospital público	Avaliar o perfil de medicamentos com atividade sobre as isoenzimas do citocromo P450 utilizados por idosos	Evidenciou a relevância clínica das enzimas do sistema CYP450, incluindo a CYP2D6, na variabilidade da resposta terapêutica e no risco de interações medicamentosas.
Carranza-Leon et al. (2021)	Estudo observacional retrospectivo	157 pacientes adultos tratados com codeína	Avaliar a associação entre o genótipo CYP2D6 e a resposta analgésica à codeína em condições reais de prática clínica	Pacientes metabolizadores pobres ou intermediários apresentaram menor probabilidade de obter resposta analgésica adequada em comparação aos metabolizadores normais ou ultrarrápidos
Crews et al. (2021)	Diretriz clínica do CPIC	Evidências farmacogenéticas sobre opioides metabolizados pela CYP2D6, OPRM1 e COMT	Atualizar recomendações clínicas para o uso de opioides com base nos genótipos CYP2D6, OPRM1 e COMT	Recomenda evitar o uso de codeína em metabolizadores pobres, devido à baixa conversão em morfina e consequente redução da eficácia analgésica, e em metabolizadores ultrarrápidos, devido ao risco aumentado de toxicidade e depressão respiratória

Fonte: Elaborado pelos autores, com base em Braz et al. (2018), Carranza-Leon et al. (2021) e Crews et al. (2021).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A medicina de precisão tem se destacado como uma importante estratégia para a individualização dos tratamentos, considerando as características genéticas de cada paciente na tomada de decisões terapêuticas (DE NEGRI; UZIEL, 2020). Nesse contexto, a farmacogenética contribui para a compreensão das diferenças na resposta aos medicamentos, permitindo maior eficácia e segurança no tratamento.

A codeína representa um exemplo relevante desta aplicação, uma vez que sua ação depende da conversão em morfina pela enzima CYP2D6. As variações genéticas associadas a essa enzima podem resultar tanto em falha terapêutica quanto em aumento do risco de efeitos tóxicos, evidenciando a influência do perfil genético individual sobre a resposta medicamentosa (BRAZ et al., 2018).

Dessa forma, a compreensão dos fatores genéticos envolvidos na metabolização de fármacos reforça a importância da incorporação dos princípios da medicina de precisão na prática clínica. Além de contribuir para otimização dos tratamentos, essa abordagem pode favorecer a redução de eventos adversos e o uso mais racional dos medicamentos, promovendo resultados para os pacientes.

REFERÊNCIAS

BRAZ, Cyntia de Lima et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 28, e-1927, 2018

CARRANZA-LEON, D.; DICKSON, A. L.; GAEDIGK, A.; STEIN, C. M.; CHUNG, C. P. CYP2D6 genotype and reduced codeine analgesic effect in real-world clinical practice. *The Pharmacogenomics Journal*, v. 21, n. 4, p. 484-490, 2021. DOI: 10.1038/s41397-021-00226-8.

CORNETT, E.M., CARROLL, M.A., PINNER, A. et al. Pharmacogenomics of Pain Management: The Impact of Specific Biological Polymorphisms on Drugs and Metabolism. *Curr Oncol Rep* 22, 18 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0865-4>

CREWS, K. R.; GAEDIGK, A.; DUNNENBERGER, H. M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 91, n. 2, p. 321-326, 2012. DOI: 10.1038/clpt.2011.287.

CREWS, K. R.; MONTE, A. A.; HUDDART, R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 110, n. 4, p. 888-896, 2021. DOI: 10.1002/cpt.2149.

DE NEGRI, Fernanda; UZIEL, Daniela. *O que é medicina de precisão e como ela pode impactar o setor de saúde?* Brasília: IPEA, 2020.