



O papel dos polimorfismos *CYP2C9*1* e *CYP2C9*3* no metabolismo do ibuprofeno

Leonor Camões Gouveia, Catarina Lamy Morais, Lucinda Bessa e Ana Clara Ribeiro
 Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal

ibuprofeno

Anti-inflamatório não esteróide (AINE)

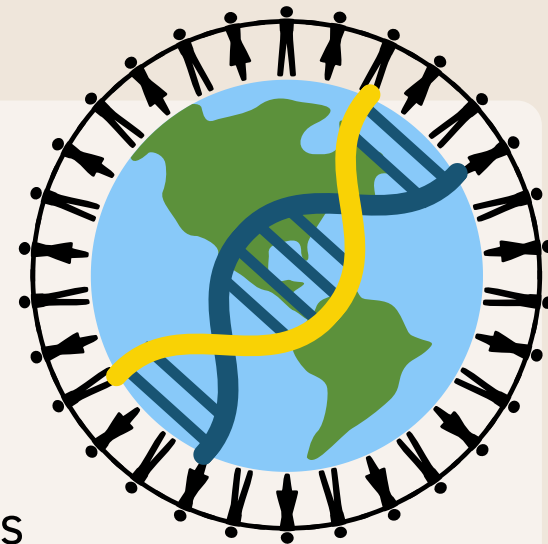
Indicações terapêuticas:

- controlo da inflamação (antipirético)
- controlo da dor (analgésico em dores ligeiras e moderadas)

Pode causar efeitos adversos:

- gastrointestinais
- cardiovasculares
- renais

A grande variabilidade genética presente nos indivíduos de uma espécie é devido à diversidade alélica. As variações observadas na eficácia/segurança dos medicamentos têm uma base hereditária, decorrente de polimorfismos genéticos nas enzimas metabolizadoras dos fármacos. ⁽¹⁾



O gene *CYP2C9* (Citocromo P450 2C9)

Codifica para a enzima hepática do citocromo P450, a *CYP2C9*, que é responsável pelo metabolismo de fase I de diversos fármacos, incluindo o ibuprofeno ⁽¹⁾

61 variantes alélicas

Em que as principais variantes encontradas na população com influência na metabolização do ibuprofeno são:

CYP2C9*1

CYP2C9*3

Resulta da substituição de uma **Citosina** por uma **Timina** no codão 430 do exão 3, que leva à mudança de uma **arginina** por uma **cisteína** na posição 144 (Arg144Cys) ⁽³⁾

Resulta da substituição de uma **Adenina** por uma **Citosina** no codão 1075 do exão 7, que leva à mudança de uma **isoleucina** por uma **leucina** na posição 359 (Ile359Leu) ⁽³⁾

Da metabolização do ibuprofeno, resultam dois metabolitos inativos primários ⁽¹⁾

2-hidroxibuprofeno

3-carboxibuprofeno

Metabolizadores rápidos ⁽³⁾

Estas enzimas polimórficas reduzem o metabolismo do ibuprofeno, alterando as interações entre fármacos e aumentando o risco de toxicidade.

A coadministração do ibuprofeno com medicamentos que são também metabolizados pela *CYP2C9*

Aumenta a possibilidade de interações e consequentemente o aumento de reações adversas aos medicamentos, aumentando a exposição ao fármaco ⁽²⁾



De acordo com as recomendações de orientação na prática clínica (CPIC), deve usar-se a dosagem eficaz mais baixa para a duração mais curta. Deve também monitorizar-se cuidadosamente os eventos adversos, como pressão arterial e função renal, durante o curso da terapêutica. ⁽⁴⁾

Referências

1. LOPEZRODRIGUEZ, R., NOVALBOS, J., GALLEGOSANDIN, S., ROMANMARTINEZ, M., TORRADO, J., GISBERT, J. and ABADSANTOS, F., 2008. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacological Research*, 58(1), pp.77-84.
2. Theken, K., Lee, C., Gong, L., Caudle, K., Formea, C., Gaedigk, A., Klein, T., Agúndez, J. and Grosser, T., 2020. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for *CYP2C9* and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 108(2), pp.191-200.
3. Kathuria, A., Roosan, R. M. and Sharma, A., 2021. CYP2C9 Polymorphism and Use of Oral Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, *US Pharm*. 2021;54(3):23-30.
4. CPIC Guideline for CYP2C9 Genotypes and Use of NSAIDs—Supplement v1.0

