

PAPEL DA CYP2D6 NA METABOLIZAÇÃO DA PAROXETINA



Carolina Ramalho, Rita Sequeira, Ana Clara Ribeiro e Lucinda Bessa
Instituto Universitário Egas Moniz, Caparica, Portugal

INTRODUÇÃO

A enzima *CYP2D6*, é a mais estudada em humanos, pois está envolvida na metabolização de um grande número de fármacos de elevada importância clínica, incluindo os antidepressivos, como é o exemplo da paroxetina.¹

O gene *CYP2D6* é altamente polimórfico e demonstra variabilidade inter-étnica, com certas variantes alélicas específicas de certas subpopulações

A paroxetina inibe a *CYP2D6*, o que pode conduzir, ao aumento da concentração plasmática de fármacos coadministrados e metabolizados pela enzima.

Assim, objetivou-se dar a conhecer o papel do gene *CYP2D6* na metabolização da paroxetina.

TERAPÊUTICA DA PAROXETINA



Mais de 100 alelos foram descritos sendo que cada um está associado um tipo de função enzimática (normal, diminuída ou ausente)

Os indivíduos são traduzidos em metabolizador normal (NM), metabolizador intermediário (IM), metabolizador fraco (PM) ou metabolizador ultra-rápido (UM) consoante o seu genótipo²

CITOCROMO P450

SUBFAMÍLIA D

CYP2D6

FAMÍLIA 2

MEMBRO 6

A atividade da enzima *CYP2D6* é vista, hereditariamente, como um traço autossómico recessivo e classifica cada indivíduo consoante o seu genótipo²

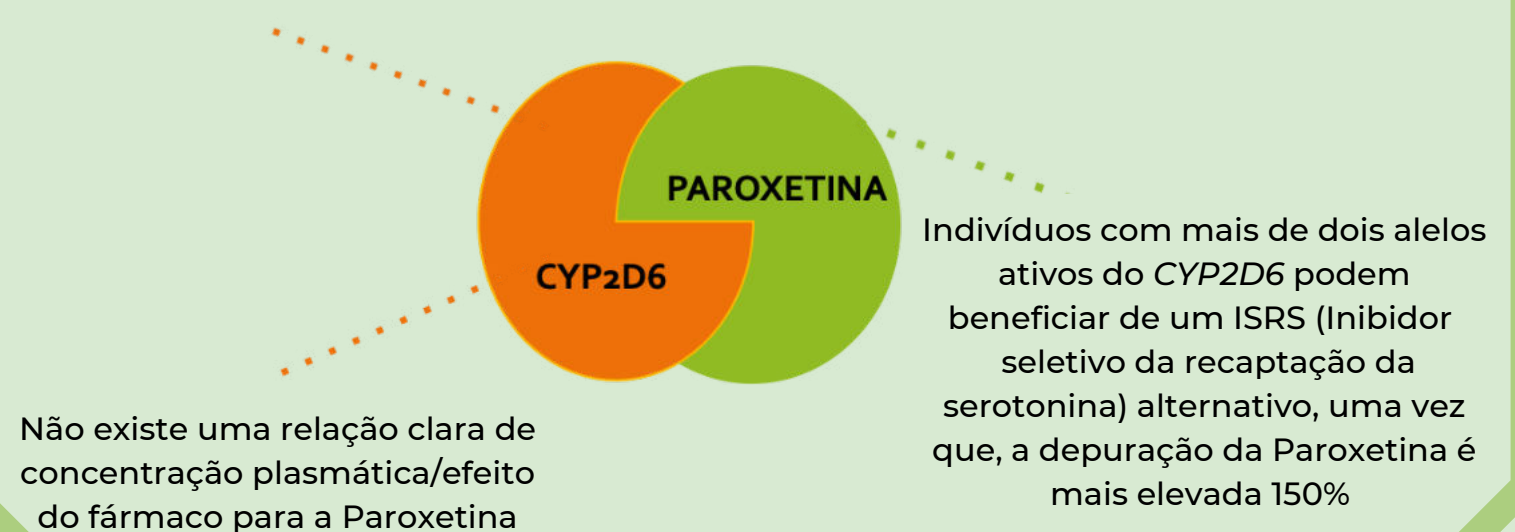
A hereditariedade de certas variantes alélicas tem sido associada à susceptibilidade alterada à doença de Parkinson e a vários tipos de cancro

MECANISMO DE AÇÃO

- A Paroxetina é um inibidor potente e seletivo da recaptção da (5-HT, serotonina), e considera-se que a sua ação antidepressiva e eficácia no tratamento de diversas perturbações está relacionada com a inibição específica da recaptção da 5-HT nos neurónios.
- Devido à sua ação seletiva, contrariamente aos antidepressivos tricíclicos, a Paroxetina possui pouca afinidade para os recetores pós-sinápticos (alfa, e beta-adrenérgicos, dopamina (D2), tipo 5-HT₁ e 5-HT₂ e histamina. Esta falta de interação demonstra a ausência de propriedades depressivas do SNC e hipotensoras.¹

PAPEL DA CYP2D6 NO METABOLISMO DA PAROXETINA

A paroxetina é substrato e inibidor da *CYP2D6* e o seu metabolismo é afetado pela variação desta enzima



CONSIDERAÇÃO GERAL

O gene *CYP2D6* é altamente polimórfico e demonstra variabilidade inter-étnica marcante, com diferenças específicas da população. Consoante a velocidade de metabolização, os indivíduos demonstram uma alteração da concentração sérica da paroxetina. No caso, a literatura demonstra que apenas em indivíduos com genótipo referente a uma velocidade de metabolização ultra-rápida, o uso de paroxetina deve ser evitado. Em relação às dosagens da paroxetina devam ser ajustadas para os metabolizadores fracos e intermédios do *CYP2D6*.

O conhecimento atual sobre a influência da variabilidade genética aliada à terapêutica, é atualmente ainda motivo de estudo e a classificação da genotipagem do indivíduo antes do início da terapêutica com paroxetina é considerado benéfico para previsões de toxicidade/eficácia.

1. Brouwer, J.M.J.L., Nijenhuis, M., Soree, B. et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. Eur J Hum Genet (2021). <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>

2. Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Müller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., Leeder, J. S., Graham, R. L., Chiulli, D. L., LLerena, A., Skaar, T. C., Scott, S. A., Stingl, J. C., Klein, T. E., Caudle, K. E., Gaedigk, A., & Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clinical pharmacology and therapeutics, 98(2), 127-134. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>