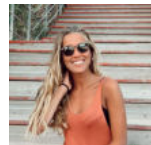


Relação entre os polimorfismos do gene *COMT* e a Dose de Fentanil em Doentes no Pós-operatório



Maria Serrão Santos, Mariana Sousa Dias, Lucinda Bessa e Ana Clara Ribeiro
UC: Farmacogenética, MICF; Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal.

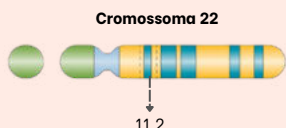
1

Introdução

O gene *COMT* codifica a proteína catecol-O-metiltransferase (COMT), que elimina catecóis biologicamente ativos do organismo. São conhecidos vários polimorfismos associados a este gene que regulam a resposta à dor. O Fentanil é um analgésico opióide de ação potente que é frequentemente utilizado na prática clínica com o objetivo de induzir uma ação anestésica e analgésica em pacientes em regime pré e pós-operatório. [1] Assim, a eficácia do Fentanil varia amplamente entre os indivíduos, pelo que os *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) e os haplótipos do *COMT* têm um papel importante no mecanismo da dor, modulando a sua sensibilidade e perceção. Neste trabalho abordaremos o facto do gene *COMT* parecer contribuir de forma significativa para a resposta terapêutica ao fentanil por parte de diferentes indivíduos em regime de pós-operatório.

2

O Gene COMT



- O gene *COMT* localiza-se no locus 22q11.2
- Os SNPs e os seus haplótipos são capazes de alterar a atividade do enzima *COMT* e consequentemente modular a sensibilidade à dor.

4 SNPs:

- Mutações sinónimas
 - Mutações missense
- Substituição de uma valina por metionina

Haplótipos:
GCGG, ATCA, e
ACCG

- GCGG → alta atividade da COMT → baixa sensibilidade à dor
- ACCG → baixa atividade da COMT → alta sensibilidade à dor
- ATCA → atividade moderada da COMT → sensibilidade moderada à dor

3

Fentanil

>>> Mecanismo de ação

O fentanil é um analgésico opióide potente, que alivia ou evita a dor. É frequentemente utilizado como componente analgésico em anestesia geral em doentes submetidos a procedimentos cirúrgicos:

- Opióide de curta/rápida duração
- Agonista dos recetores μ
- Bloqueia as vias da perceção da dor

>>> Posologia

A dosagem de acordo com:

- Idade
- Patologias subjacentes
- Consumo de fármacos

Um dos principais fatores que contribui para a **variação da eficácia** e das **doses de fentanil** em diferentes indivíduos é a **variabilidade genética**

4

Segundo um Estudo publicado na Revista *Anesthesia & Analgesia*...



Bolus IV de Fentanil 24-48h após a cirurgia

Não houve diferenças significativas de doses de fentanil nas 24 e 28h após cirurgia

Houve diferenças significativas de doses de fentanil nas 24 e 28h após cirurgia

Entre diferentes SNPs de *COMT* rs6269, rs4633, rs4818, e rs4680

Haplótipos do gene *COMT* (GCGG, ATCA, e ACCG) combinados por *COMT* rs6269, rs4633, rs4818, e rs4680

ACCG receberam uma dose superior de fentanil do que GCGG e ATCA haplótipos às 24 e 48 horas de pós-operatório.

Anesthesia & Analgesia: April 2015 - Volume 120 - Issue 4 - p 933-940
doi: 10.1213/ANE.0000000000000563

5

Conclusão

- Os haplótipos dos SNPs do gene *COMT* são responsáveis pelas alterações da atividade da proteína COMT e consequentemente **modulam o mecanismo da dor**.
- Assim, os doentes que apresentam estas **variações haplótípicas** irão necessitar de **mais** ou de **menos** doses de fentanil, de acordo com a sua sensibilidade à dor.
- Por fim, concluímos que os doentes portadores do **haplótipo ACCG** do gene *COMT* precisam de uma **dose superior de fentanil** durante as primeiras **24 e 48 horas** de pós-operatório.

6

Referências Bibliográficas

- Zhang, Fan MD*; Tong, Jianbin MD, PhD*; Hu, Jie MD*; Zhang, Hao MD, PhD†; Ouyang, Wen MD, PhD*; Huang, Dong MD, PhD*; Tang, Qiuping MD, PhD‡; Liao, Qin MD, PhD* *COMT* Gene Haplotypes Are Closely Associated with Postoperative Fentanyl Dose in Patients, *Anesthesia & Analgesia*: April 2015 - Volume 120 - Issue 4 - p 933-940 doi: 10.1213/ANE.0000000000000563
- Candiotti, Keith A. MD; Yang, Zhe MD, PhD; Buric, David BS; Arheart, Kris PhD; Zhang, Yanping PhD; Rodriguez, Yiliam MD; Gitlin, Melvin C. MD; Carvalho, Enisa MD; Jaraba, Isabel MD; Wang, Liyong PhD Catechol-O-Methyltransferase Polymorphisms Predict Opioid Consumption in Postoperative Pain, *Anesthesia & Analgesia*: November 2014 - Volume 119 - Issue 5 - p 1194-1200 doi: 10.1213/ANE.0000000000000411