

ISOFORMAS DO CITOCROMO P450 E OUTROS FATORES QUE ALTERAM A BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS

EMILIO LUIZ STRECK¹
TERESA DALLA COSTA²

1- Acadêmico de Graduação da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
2- Professora Adjunta, Doutora em Farmacocinética, Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 275290610-000 Porto Alegre - RS. - E-mail: teresadc@farmacia.ufrgs.br Autor para correspondência.

1. INTRODUÇÃO

A maioria dos fármacos possui caráter lipofílico e, em pH fisiológico, permanecem não ionizados ou parcialmente ionizados. Devido a estas características, os mesmos tenderiam a permanecer no organismo, já que seriam reabsorvidos nos rins, após a filtração glomerular. Visando a eliminar estas substâncias exógenas, o organismo pode lançar mão de sistemas enzimáticos utilizados normalmente para a degradação de substâncias endógenas. Desse modo, a biotransformação é a transformação enzimática dos fármacos em metabólitos, com características mais hidrofílicas, tendo como objetivo facilitar a excreção pelo organismo⁽¹⁾. O termo metabolismo relaciona-se ao processo de transformação enzimática de substâncias endógenas, como aminoácidos, esteróides, glicídios, entre outros. No entanto, é também utilizado como sinônimo de biotransformação de fármacos.

O metabolismo de fármacos pode ser dividido em duas fases. A fase I consiste nas reações de oxidação, redução e hidrólise, ocasionando sempre uma modificação estrutural do fármaco, visando à sua inativação. No caso de administração de pró-fármacos, a fase I vai ser fundamental para gerar a substância farmacologicamente ativa. Na fase II, conhecida como fase de conjugação, ocorrem reações de conjugação do fármaco com substâncias endógenas, visando a facilitar sua excreção⁽²⁾. Os processos das fases I e II são independentes, ou seja, o fármaco pode sofrer apenas reações de fase I ou de fase II, ou as duas, sequencialmente.

O órgão onde ocorre a maioria das reações de biotransformação é o fígado, por apresentar várias enzimas ou complexos enzimáticos especializados. Dentre elas, destacam-se as mono-oxigenases do complexo enzimático citocromo P450, as redutases, as esterases e as transferases.

O complexo enzimático citocromo P450 é o principal responsável pela biotransformação de fármacos, no organismo humano, estando presente principalmente no fígado, podendo também ser encontrado em outros órgãos, como pulmões e rins⁽²⁻⁴⁾. O citocromo P450 é responsável principalmente pelas reações de oxidação da fase I do metabolismo⁽²⁾, sendo, por isso, considerado uma oxidase^(1,5).

O citocromo P450 apresenta várias isoformas. As isoformas são formas múltiplas de uma mesma enzima que catalisam o mesmo tipo de reação, neste caso de oxidação, apresentando afinidade por substratos diferentes, biotransformando, portanto, fármacos distintos. Além disso, as isoformas diferem na sua distribuição pelo organismo e na regulação de sua atividade⁽⁶⁾, apresentando diferentes inibidores, indutores e fármacos marcadores. Estes últimos são utilizados para a determinação da atividade de cada isoforma e, por isso, são também substratos das mesmas^(1,5,7-11).

Estima-se que o citocromo P450 presente de 20 a 200 isoformas⁽¹²⁾, sendo que apenas quatro são relatadas, até o momento, como sendo importantes para a biotransformação de fármacos: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19 e CYP1A2. As demais isoformas são consideradas menos importantes e, por isso, menos estudadas.

A importância do estudo destas isoformas reside na diversidade de fármacos amplamente utilizados que elas biotransformam e, também, no alto grau de interação que elas apresentam. Um agente indutor de uma enzima aumenta a atividade desta, podendo levar à ineficácia de um fármaco por ela biotransformado, uma vez que este seria eliminado mais rapidamente do organismo e suas concentrações poderiam não atingir a concentração mínima efetiva. Por outro lado, um agente inibidor provoca diminuição da atividade da enzima, causando biotransformação mais lenta. O fármaco biotransformado mais lentamente tem sua meia-vida aumentada, podendo levar ao surgimento de efeitos colaterais e/ou tóxicos, devido à manutenção de concentrações sanguíneas elevadas^(4,10).

A atividade das isoformas pode também ser afetada pelo polimorfismo genético. De acordo com a atividade enzimática de cada isoforma, pode-se dividir a população em dois grupos distintos: os metabolizadores extensivos e os metabolizadores pobres. Os primeiros possuem a isoforma com atividade normal, não apresentando problemas para biotransformar os fármacos por ela metabolizados. Os metabolizadores pobres têm a atividade da isoforma diminuída ou nula, podendo levar a diferenças significativas na posologia de alguns fármacos. A frequência dos metabolizadores pobres varia conforme a isoforma em questão e a raça do indivíduo^(4-5,7,9-10).

Devido à importância clínica deste complexo enzimático no metabolismo de fármacos, este trabalho objetiva apresentar, de modo resumido, as isoformas do citocromo P450 e suas interações. Além do polimorfismo genético, a biotransformação de fármacos pelo fígado é influenciada por fatores como idade, tabagismo, nutrição e doenças hepáticas, entre outros. Algumas das diversas situações que alteram a biotransformação hepática de fármacos serão também discutidas neste trabalho.

2. ISOFORMAS DO CITOCROMO P450

2.1 Isoforma CYP3A4

A CYP3A4 é a isoforma mais abundante do citocromo P450, com grande potencial de interação com inibidores. Esta isoforma não apresenta polimorfismo genético, sendo a variabilidade da sua atividade determinada principalmente por inibidores ou indutores⁽⁹⁾.

Esta isoforma pode ser avaliada por alguns fármacos marcadores, como eritromicina (*N*-desmetilação), nifedipina (oxidação) e midazolam (hidroxilação), entre outros. Por ser uma

isoforma muito abundante, biotransforma vários fármacos, tais como antidepressivos, principalmente tricíclicos, e benzodiazepínicos, entre outros⁽⁹⁾ (Tabela 1). A CYP3A4 é importante também no metabolismo de substâncias endógenas⁽⁵⁾.

A isoforma CYP3A4 foi bastante estudada, principalmente em relação aos seus inibidores e indutores. Estudos clínicos mostram que indivíduos que receberam troleandomicina, rifampicina, barbituratos, glicocorticóides e fenitoína apresentaram aumento da atividade catalítica da CYP3A4 no fígado, sugerindo que esses fármacos sejam indutores da atividade desta enzima (Tabela 1). Estes estudos sugerem ainda que os substratos para esta isoforma são metabolizados mais extensivamente por mulheres do que por homens. Como esta isoforma localiza-se no fígado, bem como nas células do epitélio intestinal, sua ação pode resultar na redução da biodisponibilidade de alguns fármacos, bem como nas diferenças de biodisponibilidade observadas entre homens e mulheres para estes medicamentos⁽⁵⁾.

Um problema relacionado com a CYP3A4 é a interação ou competição entre inibidores ou indutores desta isoforma com algum fármaco por ela biotransformado. Como exemplo de interação pode-se citar o uso concomitante de álcool, indutor desta isoforma, com qualquer fármaco que ela biotransforma. Com a atividade da enzima induzida, diminui o tempo de meia-vida do fármaco em questão, uma vez que a biotransformação é mais rápida, podendo comprometer a eficiência do tratamento.

Como exemplo de indutores pode-se citar o cetoconazol e outros antifúngicos imidazólicos, assim como macrolídeos como a eritromicina e a claritromicina. Sabe-se que o uso destes inibidores com anti-histamínicos H₁ como astemizol, substratos desta isoforma, podem provocar o aparecimento de efeitos tóxicos como arritmias graves, com a possibilidade de levar à morte⁽⁴⁾.

O conhecimento dos indutores e inibidores da isoforma CYP3A4, desse modo, é importante quando se prescrevem associações de fármacos que são biotransformados por esta via.

2.2 Isoforma CYP2D6

A principal isoforma do citocromo P450 é a CYP2D6. Esta isoforma foi descoberta por volta da década de 70, por pesquisadores que estudavam o metabolismo da debrisoquina e da espartefina. Essa isoforma apresenta polimorfismo genético de caráter autossômico recessivo, sendo a frequência de metabolizadores pobres de 5% a 10% na população caucasiana^(4,7,9-10). Devido a características genéticas próprias da população oriental, a atividade média desta isoforma é menor nesta população, quando comparada com a da população caucasiana^(4,7).

O principal fármaco marcador dessa isoforma é a debrisoquina, cujo metabólito principal é a 4-hidróxi-debrisoquina. A razão entre a concentração de debrisoquina e a de seu metabólito principal é utilizada como marcador da atividade da CYP2D6. Para a determinação da atividade desta isoforma a concentração dos dois compostos é verificada na urina, 8 horas após a administração de dose padrão do fármaco. São considerados metabolizadores pobres aqueles com a razão acima de 12,6. Pode ocorrer, com mais raridade, pessoas com metabolismo ultra-rápido, onde a razão fármaco/metabólito varia entre 0,01 e 0,1. Para estes casos particulares a dose deve ser adequada, já que a biotransformação dos fármacos nessas pessoas vai estar alterada, modificando tanto a ação dos mesmos como a sua eliminação^(7,9).

Esta isoforma do citocromo P450 é importante por biotransformar muitos fármacos, principalmente antidepressivos, anti-arrítmicos e anti-hipertensivos⁽¹³⁾. Os principais fármacos

metabolizados pela enzima CYP2D6 são amitriptilina, clomipramina, desipramina, fluvoxamina, imipramina, nortriptilina e codeína, entre outros^(1,5,7,9). O inibidor seletivo desta isoforma é a quinidina⁽⁷⁾ (Tabela 1).

Estudos realizados com b-bloqueadores mostraram que o polimorfismo genético da CYP2D6 influencia a biotransformação desta classe de fármacos, mais especificamente, os que apresentam metabolismo de primeira passagem acentuado. A importância clínica deste fato é que os efeitos adversos mostraram-se mais frequentes nos metabolizadores pobres⁽¹³⁾.

Pode-se citar alguns exemplos clinicamente relevantes relacionados com a deficiência na atividade da CYP2D6 causada por polimorfismo genético. Tyndale e colaboradores⁽¹⁴⁾ (1997) pesquisaram a relação entre a CYP2D6 e a dependência de opiáceos. Eles observaram que pessoas que apresentam deficiência na atividade da CYP2D6 não desenvolvem dependência a opiáceos de uso oral, tampouco apresentam o efeito analgésico destes fármacos. Isso se explica porque esta enzima biotransforma a codeína em morfina, mais ativa e com efeito analgésico. Como a enzima que realiza essa reação está deficiente, a biotransformação não ocorre, não causando o efeito analgésico nem a dependência.

Outro exemplo, relacionado ao polimorfismo genético desta isoforma, foi relatado por Bertilsson e colaboradores⁽⁷⁾ em 1997, com o fármaco antidepressivo nortriptilina. Uma paciente de 69 anos foi internada devido à depressão e tratada com nortriptilina em doses baixas. Depois de alguns dias de tratamento ela apresentou tontura e outros efeitos colaterais. Para que cessassem os efeitos colaterais a dose teve que ser reduzida duas vezes. O teste com debrisoquina revelou que a paciente tinha deficiência na CYP2D6, sendo considerada, portanto, metabolizadora pobre. Os autores apresentaram também um caso oposto, onde o paciente biotransformava o fármaco tão rapidamente que doses usuais praticamente não apresentavam efeito terapêutico. Para melhor avaliar esta diferença, podemos comparar a dose final dos exemplos citados. A dose final para que houvesse efeitos terapêuticos e não colaterais para a paciente metabolizadora pobre foi 20 mg uma vez ao dia, enquanto que para o metabolizador ultra-rápido, foi de 300 a 500 mg por dia. Essa diferença ilustra a importância do polimorfismo genético num caso relativamente comum de tratamento de depressão⁽⁷⁾.

É relatado para a isoforma CYP2D6 o problema de interação entre fármacos, principalmente antidepressivos. Estes problemas de interação e competição entre os fármacos biotransformados pela isoforma CYP2D6 são importantes, uma vez que no tratamento com antidepressivos é freqüente o uso de associações de fármacos.

A CYP2D6 é fortemente inibida pela fluoxetina, fármaco antidepressivo do grupo dos inibidores da recaptção de serotonina, como também pela fluvoxamina, paroxetina, sertralina e citalopram. O principal metabólito da fluoxetina, a norfluoxetina, que é muito ativa farmacologicamente também é capaz de inibir a CYP2D6. Como no tratamento das depressões os inibidores da recaptção de serotonina são geralmente administrados concomitantemente com antidepressivos tricíclicos, também biotransformados pela isoforma CYP2D6, o problema de interação se estabelece. Com a isoforma inibida pelos inibidores da recaptção de serotonina, a biotransformação de outros fármacos por esta enzima fica prejudicada, elevando os níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos, podendo levar a efeitos colaterais graves ou superdosagem. A administração concomitante de diversos antidepressivos biotransformados pela CYP2D6 também causa competição entre os mesmos pelos sítios de ligação na enzima^(8,15).

O problema da inibição da isoforma CYP2D6 é relatado

também para outras classes de fármacos, como anticonvulsivantes, ansiolíticos, antipsicóticos e b-bloqueadores⁽¹⁵⁾.

2.3 Isoforma CYP2C19

Outra isoforma do citocromo P450 bastante estudada é a CYP2C19 que, como a CYP2D6, também é influenciada por polimorfismo genético de caráter autossômico recessivo.

A CYP2C19 tem como fármaco marcador a mefenitoína, antiepiléptico que levou à descoberta dessa isoforma. O metabólito principal deste fármaco é a hidróxi-mefenitoína, sendo que os metabolizadores pobres apresentam somente alguns traços do mesmo, já que possuem reduzida atividade da enzima. No caso da mefenitoína, o metabólito hidroxilado é formado principalmente a partir do enantiômero *S*. O enantiômero *R* é biotransformado mais lentamente. Por isso, a determinação da atividade da isoforma é realizada pela razão entre os enantiômeros *S* e *R* encontrados no sangue^(7,12).

No caso dos metabolizadores extensivos, pessoas com funcionamento normal da enzima, a razão *S/R* deve ser menor que 1,0, pois com a atividade da enzima normal, o enantiômero *S* deve estar presente em menor quantidade, uma vez que é biotransformado mais rapidamente. No caso dos metabolizadores pobres, a razão deve ser em torno de 1,0. Como essas pessoas possuem deficiência na atividade da CYP2C19, o enantiômero *S* não será biotransformado mais rapidamente que o *R*, como seria o esperado. Como as outras rotas de biotransformação para este fármaco não são estereosseletivas, a proporção dos dois enantiômeros no indivíduo com deficiência na CYP2C19 é igual^(10,12).

A frequência de metabolizadores pobres varia entre 2% a 3% na população caucasiana, podendo chegar até 23% na população oriental^(4,10).

Alguns dos principais fármacos biotransformados pela isoforma CYP2C19 são diazepam, omeprazol e proguanil (Tabela 1). Estudos com omeprazol mostraram que os níveis plasmáticos do mesmo variam bastante quando são comparadas pessoas metabolizadoras pobres e extensivas, fator que pode alterar a ação do fármaco, assim como a sua toxicidade. O antimalárico proguanil tem como metabólito principal o cicloguanil, farmacologicamente ativo, formado em parte por essa isoforma. Em populações orientais, onde a frequência da deficiência desta enzima é grande, a eficiência do tratamento da malária com este fármaco fica comprometida em maior escala⁽¹⁰⁾.

2.4 Isoforma CYP1A2

A isoforma CYP1A2 caracteriza-se por não apresentar polimorfismo genético e biotransformar, principalmente, fenacetina, cafeína e teofilina, assim como vários antidepressivos tricíclicos⁽⁹⁾ (Tabela 1). Diferente da CYP2D6, a CYP1A2 não está presente em outros tecidos do organismo. Ela é, portanto, encontrada exclusivamente no fígado⁽⁵⁾.

A atividade da CYP1A2 é determinada pelo uso de fármacos marcadores, como ocorre com as outras isoformas do citocromo P450. Para esta isoforma utilizam-se principalmente dois fármacos: a cafeína (desmetilação)⁽⁵⁾ e a fenacetina (*o*-desetilação)^(5,8).

O principal indutor desta isoforma não é um fármaco, mas um fator comportamental: o tabagismo. O uso do cigarro induz de modo significativo a atividade da CYP1A2^(1,5,7,9). De modo semelhante à indução da CYP3A4 pelo álcool, a indução da CYP1A2 pelo cigarro pode causar aumento da biotransformação do fármaco envolvido, diminuindo seu tempo de meia-vida, comprometendo a eficácia do mesmo.

A teofilina, fármaco muito utilizado no tratamento da asma, é um dos fármacos mais problemáticos quando se trata de adequação de dose, uma vez que é biotransformada principalmente pela isoforma CYP1A2. Estudos mostram que para uma mesma dose de teofilina, o *clearance* do fármaco em adultos fumantes é o dobro do observado em adultos não fumantes⁽¹⁶⁾. A dose de teofilina para adultos não fumantes é de 0,4 mg/kg enquanto que em adultos fumantes deve ser aumentada para 0,7 mg/kg. A indução da atividade da CYP1A2 se dá não somente pelo uso de cigarros de tabaco, como também pelo uso de cigarros de maconha⁽¹⁶⁾. Este fato caracteriza a importância da investigação dos hábitos dos pacientes antes do início da terapia com teofilina.

A CYP1A2 tem como principal inibidor a fluvoxamina. Outros inibidores da recaptção de serotonina não mostraram efeito inibitório significativo sobre a atividade desta isoforma. As principais interações estão relacionadas com cafeína, teofilina e haloperidol, fármacos biotransformados pela CYP1A2⁽⁹⁾. A inibição da atividade enzimática provocaria aumento do tempo de meia-vida de um fármaco que ela biotransforma, aumentando as concentrações plasmáticas e retardando a eliminação, aumentando os riscos de toxicidade e o aparecimento de efeitos adversos do mesmo.

3. OUTROS FATORES QUE AFETAM A BIOTRANSFORMAÇÃO

3.1 Polimorfismo genético de outras enzimas da biotransformação

Além de algumas isoformas do citocromo P450, outras enzimas relacionadas à biotransformação de fármacos apresentam polimorfismo genético. O exemplo mais conhecido é o da *N*-acetiltransferase.

A *N*-acetiltransferase biotransforma fármacos como cafeína, fenacetina, procainamida, hidralazina, sulfadiazina e isoniazida, entre outros. O polimorfismo genético desta enzima foi descoberto através da isoniazida, usada no tratamento da tuberculose. Assim como no caso das isoformas do citocromo P450, detectou-se o polimorfismo quando verificou-se que as concentrações plasmáticas de isoniazida apresentavam variabilidade interindividual. Em relação a esta enzima, pode-se dividir a população em dois grupos: acetiladores lentos e rápidos. Os primeiros possuem deficiência na atividade da enzima, devido à hereditariedade, enquanto os outros apresentam atividade enzimática normal^(12,17).

A diferença na disposição do fármaco no organismo devido à deficiência da atividade da *N*-acetiltransferase entre as duas populações, acetiladores lentos e rápidos, é menor do que a que ocorre entre os metabolizadores pobres e extensivos das isoformas do citocromo P450⁽¹²⁾.

As principais conseqüências clínicas da deficiência da *N*-acetiltransferase estão relacionadas com a toxicidade e/ou eficácia dos fármacos biotransformados por esta enzima. Hepato e neurotoxicidade são efeitos adversos freqüentes em acetiladores lentos da isoniazida. Outro fato importante relacionado com esta enzima reside no fato de que ela biotransforma muitos carcinógenos e, portanto, sua deficiência aumenta a predisposição ao câncer^(12,17).

3.2 Idade

O organismo humano sofre alterações com a idade. O metabolismo e algumas funções fisiológicas mudam e provocam diferenças na resposta do organismo aos fármacos⁽¹⁸⁾. O

fígado sofre modificações anatômicas, diminuindo de tamanho, assim como ocorre diminuição do fluxo sanguíneo hepático. A diminuição do fluxo sanguíneo hepático influencia a biotransformação de fármacos de alta extração, enquanto que a biotransformação dos fármacos de baixa extração parece não ser alterada significativamente. As proteínas plasmáticas encontram-se em menor quantidade, causando modificações na biotransformação de fármacos que têm alta taxa de ligação protéica⁽¹⁹⁾.

As alterações na biotransformação hepática com a idade têm importância clínica quando são suficientes para provocar o aumento das concentrações plasmáticas de determinado fármaco e, assim, modificar o seu efeito terapêutico. Se a janela terapêutica for pequena, altas concentrações do fármaco têm maior probabilidade de levar a efeitos tóxicos, devendo-se corrigir a dose com a finalidade de evitar estes problemas⁽¹⁹⁾.

A teofilina é um exemplo de fármaco cuja biotransformação é grandemente diminuída pela idade. Desse modo, crianças pequenas biotransformam a teofilina mais rapidamente que adultos jovens e estes, mais rapidamente que os idosos. A diferença percentual no *clearance* da teofilina entre crianças de 1 a 9 anos e idosos acima de 65 anos chega a 50 %⁽¹⁶⁾.

Assim como ocorre com outras doenças, a incidência de doenças mentais também aumenta com a idade, levando ao aumento no consumo de psicotrópicos na velhice⁽¹⁸⁾.

A desipramina, antidepressivo tricíclico, pode ser usada como exemplo, uma vez que seu metabólito principal hidroxilado é ativo, sendo eliminado principalmente via excreção renal. Com a idade, a eliminação do fármaco e do metabólito diminuem e as concentrações plasmáticas dos dois aumentam, aumentando a probabilidade de surgimento de reações adversas, que são principalmente cardíacas. Como a incidência de problemas cardíacos é grande em idosos, a probabilidade dos mesmos serem agravados devido à lenta eliminação da desipramina fica aumentada⁽¹⁸⁾.

A idade parece ser mais relevante quanto à biotransformação de fármacos que sofrem metabolismo de primeira passagem acentuado⁽¹⁹⁾.

3.3 Tabagismo

O consumo de cigarros altera a atividade hepática. Sabe-se que o citocromo P450, em especial a isoforma CYP1A2, é induzida pelo tabagismo, como descrito anteriormente, apesar de não se conhecer o mecanismo pelo qual o cigarro causa esta indução^(5,7,9). Estudos relacionando o tabagismo e a idade mostraram que mesmo na velhice, a indução enzimática provocada pelo cigarro ainda é significativa e deve ser considerada⁽¹⁹⁾.

Podemos novamente utilizar a teofilina para ilustrar este fato. Estudos relacionando a utilização de teofilina em diferentes faixas etárias (crianças, adultos jovens e idosos) com o tabagismo mostraram resultados importantes. O *clearance* da teofilina em adultos jovens fumantes é de 1,26 mL/min/kg, aproximadamente duas vezes maior que o *clearance* de adultos jovens não fumantes, 0,72 mL/min/kg, ou seja, a indução da enzima pelo cigarro provoca eliminação mais rápida da teofilina. O *clearance* de adultos fumantes é equivalente ao de crianças de 9 a 12 anos, enquanto que o de idosos fumantes, 0,8 mL/min/kg, é equivalente ao de adolescentes de 12 a 16 anos. Esses dados demonstram como o cigarro modifica a eliminação da teofilina do organismo, podendo modificar completamente o perfil farmacocinético e a posologia adequada do fármaco, em função do indivíduo ser ou não fumante⁽¹⁶⁾.

3.4 Doenças hepáticas

Talvez as doenças hepáticas sejam os fatores mais importantes de alteração da atividade deste órgão e, consequentemente, da biotransformação de fármacos pelo fígado. As alterações morfológicas do fígado modificam intensamente a atividade de suas enzimas, requerendo muito cuidado com a administração de fármacos por ele biotransformados⁽¹⁸⁾.

Um estudo realizado com a fluoxetina⁽²⁰⁾ mostrou que pacientes com cirrose hepática apresentaram diminuição da formação do metabólito principal e ativo, a norfluoxetina. O tempo de meia-vida da fluoxetina aumentou, demonstrando que a biotransformação de pró-fármacos em metabólitos ativos por via hepática fica comprometida na cirrose. Cabe ressaltar que a biotransformação de pró-fármacos, na maioria dos casos, ocorre no fígado.

O *clearance* da teofilina em pacientes cirróticos é de 0,36 mL/min/kg, metade do de adultos jovens não fumantes. Esse dado mostra que a cirrose retarda a eliminação do fármaco, aumentando o tempo de meia-vida deste no organismo, bem como a probabilidade de aparecimento de reações adversas⁽¹⁶⁾.

Além da cirrose, outras patologias hepáticas como hepatite e câncer de fígado podem afetar a biotransformação de fármacos por diversos mecanismos. Os fármacos mais afetados na biotransformação do fígado está alterado funcionalmente são os de alta extração, que são limitados pelo fluxo sanguíneo hepático⁽¹⁾.

É importante salientar que as modificações na biotransformação de fármacos devido a doenças hepáticas são mais significativas quando a doença é crônica, em comparação com as doenças agudas como a hepatite aguda⁽²¹⁾.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho mostrou-se, através de uma breve revisão de literatura, que as isoformas do citocromo P450 podem ter sua atividade afetada por polimorfismo genético ou por interação com inibidores e indutores. Estes fatores podem provocar, em última análise, a falta de sucesso terapêutico com alguns fármacos ou o aparecimento de efeitos colaterais graves, que põem em risco o bem estar do paciente. A utilização de fármacos metabolizados pela CYP2D6 e CYP2C19 deve ser precedida da avaliação da atividade enzimática do paciente, através da utilização de marcadores, seguida da individualização de terapia, quando necessário. Do mesmo modo, a utilização de associações de fármacos deve ser avaliada com cautela, previamente ao início da terapia, visando estabelecer a existência de possível interação entre um fármaco metabolizado por uma isoforma e outro inibidor ou indutor. Outras enzimas importantes no metabolismo de fármacos, como a *N*-acetiltransferase, também têm sua atividade regulada por polimorfismo genético, exigindo avaliação prévia do paciente antes da utilização de fármacos biotransformados por elas.

Diversos fatores podem alterar a atividade enzimática de algumas isoformas do citocromo P450, entre eles o tabagismo, a idade e as doenças hepáticas. Estes fatores apresentam uma influência importante na biotransformação de fármacos metabolizados por essas isoformas e devem ser avaliados.

Os exemplos mostrados neste trabalho levam a concluir que a garantia da eficácia de um tratamento farmacológico e o consequente bem-estar do paciente, só podem ser alcançados através do conhecimento da cinética do fármaco no organismo, desde sua absorção até sua eliminação, garantindo que os possíveis problemas advindos do uso destas substâncias possam ser evitados ou pelo menos amenizados.

Tabela 1

Principais isoformas do citocromo P450 e seus principais substratos, marcadores, inibidores seletivos e indutores.

Isoforma	CYP3A4	CYP2D6	CYP2C19	CYP1A2
Substratos	Alprazolam Amitriptilina Astemizol Carbamazepina Ciclosporina Eritromicina Imipramina Lidocaína Midazolam Lidocaína Midazolam Nifedipina Omeprazol Quinidina Terfenadina Triazolam	Amitriptilina Clomipramina Clozapina Codeína Debrisoquina Esparteína Fluvoxamina Haloperidol Imipramina Haloperidol Imipramina Metoprolol Mianserina Nortriptilina Paroxetina Propranolol	Amitriptilina Citalopram Clomipramina Diazepam Imipramina Mefenitoína Omeprazol Proguanil Tolbutamida Proguanil Tolbutamida Varfarina	Amitriptilina Cafeína Clomipramina Clozapina Fluvoxamina Haloperidol Imipramina Paracetamol Propranolol Paracetamol Propranolol Teofilina Varfarina
Marcadores	Ciclosporina Eritromicina Midazolam Nifedipina Omeprazol	Debrisoquina Esparteína	Mefenitoína Omeprazol	Cafeína Fenacetina
Inibidores seletivos	Cetoconazol Claritromicina Eritromicina Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina	Flufenazina Fluoxetina Paroxetina Quinidina Sertralina	Fluoxetina Fluvoxamina Sertralina	Fluvoxamina
Indutores	Carbamazepina Dexametasona Etanol Fenitoína Fenobarbital Rifampicina Troleandomicina	Rifampicina	Barbitúricos Rifampicina	Omeprazol Tabagismo
Polimorfismo Genético	Não*	Sim	Sim	Não*

*Não existem estudos até o momento relacionando a atividade desta isoforma com polimorfismo genético.

Tabela adaptada a partir das referências 1, 4, 5, 7 e 9.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MEYER, U. Overview of Enzymes of Drug Metabolism. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, v. 24, n.5, p.449-59, 1996.
- LLAMA, E. F.; AVENDAÑO, C. *Principios de Farmacocinética y Metabolismo de Fármacos*. In: AVENDAÑO, C. *Introducción a la Química Farmacéutica*. Madrid: Interamericana-McGraw Hill, 1993. p.157-95.
- HONKAKOSKI, P.; NEGISHI, M. The Structure, Function and Regulation of Cytochrome P450 2A Enzymes. *Drug. Metab. Rev.*, v.29, n.4, p.977-96, 1997.
- BUTLLETÍ GROC. Reacciones Adversas Relacionadas con la Metabolización de los Fármacos. v.12, n.3, p. 9-11, 1999.
- WRIGHTON, S. A.; VANDENBRANDEN, M.; RING, B. J. The Human Drug Metabolizing Cytochromes P450. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, v. 24, n.5, p.461-73, 1996.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. *Principles of Biochemistry*. 2. ed. New York: Worth Publishers, 1993.
- BERTILSSON, L.; DAHL, M.-L.; TYBRING, G. Pharmacogenetics of Antidepressants: Clinical Aspects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, v. 96, Suppl 391, 0.14-21, 1997.
- BROSEN, K. The Pharmacogenetics of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin. Investig.*, v.71, p.1002-9, 1993.
- COHEN, L. J.; DE VANE, C. L. Clinical Implications of Antidepressant Pharmacokinetics. *Ann. Pharmacoter.*, v.30, n.12, p.1471-80, 1996.
- EICHELBAUM, M.; EVERT, B. Influence of Pharmacogenetics on Drug Disposition and Response. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, v.23, p.983-5, 1996.
- MEYER, M. C. *et al.* Clinically Significant Interactions of Psychotropic Agents with Antipsychotic Drugs. *Drug. Saf.*, v.15, n.5, p.333-46, 1996.
- RELLING, M. V.; EVANS, W. E. *Genetic Polymorphisms of Drug Metabolism*. In: EVANS, W. E.; SCHENTAG, J. J.; JUSKO, W. J. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992. p.7(1-32).
- DAYER, P. *et al.* Interindividual Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Variability of Different β -Blockers. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.8, Suppl. 6, S20-4, 1986.
- TYNDALE, R. F.; DROLL, K. P.; SELLERS, E. M. Genetically Deficient CYP2D6 Metabolism Provides Protection Against Oral Opiate Dependence. *Pharmacogenetics*, v.7, p. 375-9, 1997.
- BAKER, G. B. *et al.* Metabolic Drug Interactions with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, v.22, n.2, p.325-33, 1998.

16. EDWARDS, D. J.; ZAROWITZ, B. J.; SLAUGHTER, R. L. *Theophylline*. In: EVANS, W. E.; SCHENTAG, J. J.; JUSKO, W. J. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992. p.13(1-38).
17. SPIELBERG, S. P. *N*-Acetyltransferases: Pharmacogenetics and Clinical Consequences of Polymorphic Drug Metabolism. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, v.24, n.5, p.509-19, 1996.
18. RUDORFER, M. V. Pharmacokinetics of Psychotropic Drugs in Special Populations. *J. Clin. Psychiatry*, v.54, Suppl. 9, p. 50-4, 1993.
19. DURNAS, C.; LOI, C.-H.; CUSACK, B. J. Hepatic Drug Metabolism and Aging. *Clin. Pharmacokinet*, v.19, p.359-89, 1990.
20. SCHENKER, S. *et al.* Fluoxetine disposition and elimination in cirrhosis, *Clin. Pharmacol. Ther.*, v.44, p.353-9, 1988. *apud* RUDORFER, M. V. Pharmacokinetics of Psychotropic Drugs in Special Populations. *J. Clin. Psychiatry*, v.54, Suppl. 9, p. 50-4, 1993.
21. BROUWER, K. L. R.; DUKES, G. E.; POWELL, J. R. *Influence of Liver Function on Drug Disposition*. In: EVANS, W. E.; SCHENTAG, J. J.; JUSKO, W. J. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992. p.6(1-59).