
Farmacogenômica e opioides no tratamento da dor crônica não oncológica

Bruna Rodrigues Gontijo e Larissa Sousa Silva Bonasser *

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) identifica a dor crônica como uma sensação dolorosa persistente ou recorrente que dura mais de 3 meses ou além do período normal de cicatrização tecidual.¹ Essa dor impacta de forma negativa a funcionalidade e a qualidade de vida do paciente, tornando essencial a intervenção rápida por meio de tratamentos adequados. Para garantir a prevenção e o manejo efetivos deste tipo de desconforto, é necessário considerar aspectos físicos, bem como psicológicos, sociodemográficos e estilo de vida para implementar estratégias direcionadas e precisas.²

O tratamento da dor crônica não oncológica realizado com medicamentos opioides é um assunto controverso, devido a questionamentos quanto à segurança e eficácia dos mesmos a longo prazo. Além disso, há preocupações adicionais relacionadas ao uso desses medicamentos pelo potencial para abuso, dependência e eventos adversos, podendo causar transtorno por uso de opioides.^{3,4} Os opioides eram considerados como primeira linha de tratamento para condições associadas a esse tipo de dor, tais como lombalgia, artrite grave ou enxaqueca neuropática, sendo frequentemente prescritos aos pacientes que sofriam destas enfermidades.⁵

Durante o período de 2001 a 2013, a utilização global de opioides aumentou de três bilhões de doses por dia para mais de 7,3 bilhões de doses diárias. Esse aumento pode ser parcialmente atribuído ao tratamento da dor crônica não oncológica nos países ocidentais, e foi responsável pelo crescimento alarmante na morbidade e mortalidade associadas ao uso indevido de opioides, principalmente nos Estados Unidos.⁶ Conhecida como "A Epidemia de Opioides", o abuso de opioides prescritos e não prescritos aumentou a incidência de overdose desses fármacos em pessoas com menos de 50 anos nos Estados Unidos.^{6,7}

No Brasil, a ocorrência de dor crônica não oncológica é desproporcionalmente maior do que a média mundial, afetando aproximadamente 41% da população. Existem dados limitados na literatura que caracterizam o padrão de uso de analgésicos na América Latina. Subentende-se que haja um receio, por parte da comunidade médica, de repetir a crise de uso recreativo que ocorre em outras partes do mundo.⁸

Ao longo dos últimos anos, houve um interesse crescente pela relação entre fatores genéticos e epigenéticos com a dor. Isso inclui a origem genética do limiar de sensibilidade à dor, bem como a resposta dos indivíduos aos tratamentos analgésicos. Compreender melhor a resposta individual aos fármacos permitiria uma abordagem mais direcionada ao paciente, reduzindo assim, o tempo necessário para obter alívio da dor e diminuindo as tentativas ineficazes de tratamento. Adicionalmente, essa compreensão poderia levar à significativa

economia nos custos com saúde e acelerar ainda mais a melhora na qualidade de vida das pessoas que sofrem com dores crônicas ou agudas.⁹

A farmacogenômica é a área que pesquisa as variações interindividuais na sequência de DNA relacionadas à eficácia e à toxicidade dos medicamentos.¹⁰ Seu objetivo é direcionar a dosagem adequada, a seleção cuidadosa de fármacos ou a priorização do monitoramento com base em variações genéticas. Sua aplicação melhora significativamente a segurança do uso de medicações, tornando-se um campo fundamental na inovação da medicina personalizada.¹¹ A farmacogenômica da terapia de dor geralmente é dividida em dois aspectos. O primeiro se concentra no uso das informações genéticas que afetam a modulação da dor e sua intensidade, por meio dos genes responsáveis pela regulação da resposta dolorosa. Já o segundo aspecto está focado na caracterização das variações genéticas que contribuem para a resposta individual aos medicamentos usados nos tratamentos dessas sensações dolorosas.¹²

Os fatores genéticos são responsáveis por 12% a 60% da variação de resposta ao tratamento com opioides. Diversas variações genéticas têm o potencial de afetar tanto a farmacocinética, relacionada com a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do fármaco pelo organismo, quanto a farmacodinâmica, associada às alterações provocadas pela droga no corpo.^{13,14} Estudos demonstraram que algumas dessas alterações genéticas atuam no metabolismo de opioides, dentre elas, variações nos genes catecol-O-metiltransferase (COMT), receptores μ -opioides (OPRM1) e citocromo P450 2D6 (CYP2D6).^{4,13,14}

A proteína COMT é codificada pelo gene COMT e atua como uma enzima que metaboliza diversos neurotransmissores, incluindo dopamina, adrenalina e noradrenalina. Esses neurotransmissores atuam de diversas formas no cérebro, sendo essenciais na modulação e no processamento da dor.¹⁵ O gene OPRM1 é o gene mais estudado associado à farmacodinâmica de opioides. Ele codifica um receptor que tem um papel crítico na regulação da sensação dolorosa, sendo o receptor primário da maioria dos opioides.^{7,15} Por sua vez, a atividade farmacológica dos opioides está diretamente relacionada com a enzima hepática CYP2D6, pois ela afeta a biotransformação dos fármacos utilizados para o manejo da dor por meio do seu processo de ativação através do gene CYP2D6.¹⁶

O Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) é um projeto compartilhado entre a Base de Conhecimento de Farmacogenômica (PharmGKB) e os Institutos Nacionais de Saúde (NIH). Esse consórcio foi criado com o objetivo de facilitar a tradução dos resultados dos testes farmacogenéticos nos cuidados clínicos de rotina, a fim de esclarecer como usar esses resultados para ajustar o uso ou a dose de medicamentos. Ele fornece diretrizes gratuitas de prática clínica farmacogenética baseadas em evidências, revisadas por pares e atualizadas periodicamente. O CPIC se tornou amplamente reconhecido como o recurso padrão ouro para a implementação clínica da farmacogenética, e as suas diretrizes são aplicadas internacionalmente.¹⁷ Em dezembro de 2020 o CPIC

atualizou e expandiu a diretriz do genótipo CYP2D6 para terapia de codeína, além de incluir evidências que descrevem o impacto dos genes CYP2D6, OPRM1 e COMT na analgesia e nas reações adversas aos opioides,¹⁸ tornando-se uma excelente ferramenta nos que diz respeito aos genes e aos medicamentos em questão.

Alguns estudos analisaram a resposta ao tratamento com opioides utilizando testes farmacogenéticos. Um ensaio clínico randomizado, realizado na Espanha, investigou a resposta a opioides em pacientes com dor crônica não oncológica. Para efeitos de comparação, foram determinados os genótipos para os genes CYP2D6, OPRM1 e COMT e a aplicação de instrumentos relacionados à dor e à qualidade de vida. O tratamento do grupo baseado na orientação dos genótipos reduziu significativamente a intensidade da dor, proporcionou o aumento da qualidade de vida, minimizou a incidência de eventos adversos e diminuiu a dose de opioides em comparação ao grupo de prescrição usual,¹⁹ mostrando que os testes farmacogenéticos podem ser uma excelente ferramenta para definição de um tratamento mais assertivo.

Outro estudo observacional e transversal, realizado na Espanha, avaliou a resposta de pacientes com dor crônica não oncológica ao tapentadol e à oxycodona, em comparação a outros opioides. Foram analisados polimorfismos dos genes OPRM1 e COMT, além da aplicação de instrumentos para verificar intensidade e alívio da dor, qualidade de vida e eventos adversos. No geral, os pacientes apresentaram maior alívio da dor com tapentadol e oxycodona em comparação a outros opioides, como fentanil, morfina e buprenorfina. Somado a isso, os portadores do genótipo COMT AA mostraram maiores taxas de eritemas e vômitos, principalmente no sexo feminino, em comparação aos genótipos AG e GG,²⁰ demonstrando o efeito dos fatores genéticos na resposta ao tratamento e toxicidade.

Um outro estudo prospectivo observacional, também realizado na Espanha, avaliou a resposta de pacientes tratados para dor crônica não oncológica aos opioides buprenorfina, oxycodona, fentanil, morfina, hidromorfona, tapentadol e tramadol. Foi realizada a genotipagem para polimorfismos dos genes OPRM1, COMT, ABCB1, OPRD1 e ARRB2, além de uma entrevista clínica para avaliar as reações adversas aos medicamentos. Os portadores do genótipo OPRM1 AA apresentaram mais eventos adversos do que aqueles com os genótipos AG e GG, principalmente náuseas,²¹ demonstrando, mais uma vez, a influência dos fatores genéticos na resposta e toxicidade de medicamentos.

Por fim, um estudo de coorte retrospectivo, realizado com um grupo de italianos que sofriam de dor lombar crônica, analisou se as reações adversas e a eficácia do tratamento com opioides estavam relacionadas a polimorfismos do gene CYP2D6. Os pesquisadores realizaram a genotipagem dos polimorfismos e dividiram os pacientes em dois grupos: os que relataram a ocorrência de efeitos colaterais e os que apresentaram benefícios com o tratamento. Eles observaram que os portadores dos alelos CYP2D6 *6 e *9 apresentaram falha terapêutica, os que tinham o genótipo CYP2D6 *2N mostraram

um risco aumentado de efeitos colaterais e os pacientes com as combinações CYP2D6 *1/*11, *4/*6 e *41/*2N tiveram resultados associados a eficácia e efeitos colaterais com o tratamento crônico com opioides,¹⁶ mostrando a influência do gene CYP2D6 no tratamento.

Apesar de ser uma abordagem promissora na medicina de precisão, a implementação da farmacogenômica na prática clínica ainda enfrenta alguns desafios. Os profissionais de saúde relatam falta de conhecimento sobre quais genes devem ser genotipados para medicamentos específicos, como realizar a interpretação dos resultados dos testes genéticos e como ajustar a terapia com base nesses resultados. Além disso, há poucas análises de custo-efetividade avaliando o impacto dos testes farmacogenéticos para orientar o tratamento da dor crônica.²² Somado a isso, outras barreiras como falta de padronização para a realização dos testes, para definir quem e quando testar, falta de padronização dos algoritmos usados para a interpretação dos testes, além de preocupações com custos e pagamentos podem dificultar a sua implementação.⁷

Apesar dos obstáculos enfrentados, a farmacogenômica pode trazer inúmeras vantagens, como a definição de regimes terapêuticos ideais que proporcionem menos reações adversas e melhor resposta no tratamento dos pacientes. Além disso, possibilita uma melhor adesão do paciente aos tratamentos, redução dos custos com saúde e diminuição de ensaios clínicos frustrados. O desenvolvimento de pesquisas para explorar a farmacogenômica é imprescindível, principalmente no que diz respeito aos opioides, de maneira a desenvolver, validar e padronizar um painel genético específico para o uso desses fármacos, além de aumentar a segurança e diminuir os riscos dos pacientes que utilizam esses medicamentos no tratamento de dor crônica não oncológica.

Referências:

1. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain?. *J Pain Res.* 2020;13:411-417. Published 2020 Feb 17. doi:10.2147/JPR.S244173
2. Mattia C, Luongo L, Innamorato M, et al. An Italian Expert Consensus on the Use of Opioids for the Management of Chronic Non-Oncological Pain in Clinical Practice: Focus on Buprenorphine. *J Pain Res.* 2021;14:3193-3206. Published 2021 Oct 11. doi:10.2147/JPR.S314206
3. Sekhon R, Aminjavahery N, Davis CN Jr, Roswarski MJ, Robinette C. Compliance with opioid treatment guidelines for chronic non-cancer pain (CNCP) in primary care at a Veterans Affairs Medical Center (VAMC). *Pain Med.* 2013;14(10):1548-1556. doi:10.1111/pme.12164
4. Muriel J, Escorial M, Margarit C, et al. Long-term deprescription in chronic pain and opioid use disorder patients: Pharmacogenetic and sex differences. *Acta Pharm.* 2023;73(2):227-241. Published 2023 Jun 12. doi:10.2478/acph-2023-0018

-
5. Bandara S, Bicket MC, McGinty EE. Trends in opioid and non-opioid treatment for chronic non-cancer pain and cancer pain among privately insured adults in the United States, 2012-2019. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272142. Published 2022 Aug 10. doi:10.1371/journal.pone.0272142
 6. Diasso PDK, Frederiksen BS, Nielsen SD, Main KM, Sjøgren P, Kurita GP. Long-term opioid treatment and endocrine measures in chronic non-cancer pain patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2021;25(9):1859-1875. doi:10.1002/ejp.1797
 7. McMillin GA. Pharmacogenetics of Opioid Use and Implications for Pain Management-Are We Ready? *J Appl Lab Med*. 2018;2(4):481-484. doi:10.1373/jalm.2017.024968
 8. Moreira de Barros GA, Calonego MAM, Mendes RF, et al. Uso de analgésicos e o risco da automedicação em amostra de população urbana: estudo transversal [The use of analgesics and risk of self-medication in an urban population sample: cross-sectional study]. *Braz J Anesthesiol*. 2019;69(6):529-536. doi:10.1016/j.bjan.2019.09.005
 9. Panella L, Volontè L, Poloni N, et al. Pharmacogenetic Testing in Acute and Chronic Pain: A Preliminary Study. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(5):147. Published 2019 May 16. doi:10.3390/medicina55050147
 10. Kabbani D, Akika R, Wahid A, Daly AK, Cascorbi I, Zgheib NK. Pharmacogenomics in practice: a review and implementation guide. *Front Pharmacol*. 2023;14:1189976. Published 2023 May 18. doi:10.3389/fphar.2023.1189976
 11. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295. Published 2020 Oct 30. doi:10.3390/genes11111295
 12. Loh FH, Azzi B, Weingarten A, Loewy ZG. Pharmacogenomic Testing and Patient Perception Inform Pain Pharmacotherapy. *J Pers Med*. 2021;11(11):1112. Published 2021 Oct 29. doi:10.3390/jpm11111112
 13. Ofoegbu A, B Ettienne E. Pharmacogenomics and Morphine [published correction appears in *J Clin Pharmacol*. 2023 Jun;63(6):747]. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(9):1149-1155. doi:10.1002/jcph.1873
 14. Marovino E, Morgillo A, Mazzarella M, Randazzo MF. Methadone In Chronic Non-Oncological Pain: From Disassuefaction Of Painkillers Abuse To The Primary Management Of Opioid Hyperalgesia. *Qeios*. 2022. doi:10.32388/ABG3ZQ
 15. Karataş E, Kahraman ÇY, Akbıyık N. Association between polymorphisms in catechol-O-methyl transferase, opioid receptor Mu 1 and serotonin receptor genes with postoperative pain following root canal treatment. *Int Endod J*. 2021;54(7):1016-1025. doi:10.1111/iej.13493
 16. Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back

-
- pain: results from a retrospective study in an Italian cohort. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2018;11:179-191. Published 2018 Oct 24. doi:10.2147/PGPM.S181334
17. Relling MV, Klein TE, Gammal RS, Whirl-Carrillo M, Hoffman JM, Caudle KE. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: 10 Years Later. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):171-175. doi:10.1002/cpt.1651
 18. Crews KR, Monte AA, Huddart R, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(4):888-896. doi:10.1002/cpt.2149
 19. Agulló L, Aguado I, Muriel J, et al. Pharmacogenetic Guided Opioid Therapy Improves Chronic Pain Outcomes and Comorbid Mental Health: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10754. Published 2023 Jun 28. doi:10.3390/ijms241310754
 20. Barrachina J, Margarit C, Muriel J, et al. Oxycodone/naloxone versus tapentadol in real-world chronic non-cancer pain management: an observational and pharmacogenetic study. *Sci Rep.* 2022;12(1):10126. Published 2022 Jun 16. doi:10.1038/s41598-022-13085-5
 21. Muriel J, Margarit C, Barrachina J, et al. Pharmacogenetics and prediction of adverse events in prescription opioid use disorder patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;124(4):439-448. doi:10.1111/bcpt.13155
 22. Yamamoto PA, Conchon Costa AC, Lauretti GR, de Moraes NV. Pharmacogenomics in chronic pain therapy: from disease to treatment and challenges for clinical practice. *Pharmacogenomics.* 2019;20(13):971-982. doi:10.2217/pgs-2019-0066.

* Alunas de mestrado e doutorado - UnB - disciplina da Pós-Graduação