



IMPACTO DOS POLIMORFISMOS DE CYPs NA METABOLIZAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Matheus Ferreira de Paula
Adriana de Oliveira Christoff

Resumo

Os polimorfismos de isoenzimas do Citocromo P450, especificamente a CYP2D6 e CYP3A4, são um ponto de interesse para a Farmacogenética e impactam na metabolização de antipsicóticos típicos. Essas mutações formam quatro fenótipos de metabolização que influenciam diretamente na segurança e eficácia do tratamento com antipsicóticos típicos. Nesta revisão sistemática de literatura foram selecionados sete estudos que corroboram para achados anteriores quanto a Metabolizadores Lentos e Intermediários apresentarem maiores riscos de desenvolverem efeitos adversos. Quanto a Metabolizadores Ultrarrápidos, estes podem estar expostos a toxicidade dos metabólitos derivados dos antipsicóticos típicos, devido ao rápido aumento destes no organismo. Doses muito baixas de fármacos como o Haloperidol são ineficazes, portanto, subterapêuticas. Conclui-se que a farmacogenética é de grande importância para a segurança do paciente e eficácia da terapia com antipsicóticos típicos.

Palavras-chave: Farmacogenética; psicose; antipsicóticos típicos; CYP2D6; polimorfismo; haloperidol.

Abstract

Polymorphisms of Cytochrome P450 Isoenzymes, specifically CYP2D6 and CYP3A4, are a key point of interest in Pharmacogenetics and impact the metabolism of typical antipsychotics. These mutations result in four metabolic phenotypes that directly influence the safety and efficacy of treatment with typical antipsychotics. In this systematic literature review, seven studies were selected that corroborate previous findings, indicating that Poor and Intermediate Metabolizers are at a higher risk of developing adverse effects. As for Ultra-Rapid Metabolizers, they may be exposed to toxicity from metabolites derived from typical antipsychotics due to the rapid accumulation of these metabolites in the body. Very low doses of drugs such as Haloperidol are ineffective, thus subtherapeutic. It is concluded that pharmacogenetics is of great importance for patient safety and the efficacy of therapy with typical antipsychotics.

Keywords: Pharmacogenetics; psychosis; typical antipsychotics; CYP2D6; polymorphism; haloperidol.

INTRODUÇÃO

De longa data é observado que as pessoas respondem de formas diferentes a um mesmo medicamento administrado em uma mesma dose padronizada (METZGER et al., 2006). A exemplo disso, durante a Segunda Guerra Mundial foi observada que cerca de 10% dos soldados afro-americanos e um pequeno número de soldados caucasianos quando recebiam doses de primaquina ou algum outro fármaco antimalárico, desenvolviam crise hemolítica aguda. Essa reação é conhecida hoje como uma deficiência da enzima Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em decorrência a uma mutação genética, resultando na alteração do metabolismo eritrocitário (MEYER, 2004).

Sabe-se hoje que parte dessa diferença de resposta a um fármaco é devida a divergências genéticas entre as pessoas e tem impacto na eficácia e segurança de um medicamento. O campo da Farmacologia Clínica que estuda essas variações genéticas e o impacto delas sobre a farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos é a Farmacogenética, que tem por objetivo a otimização do tratamento farmacológico a partir das mutações genéticas apresentadas pelo paciente (METZGER et al., 2006). Um dos tipos de mutação de maior interesse quanto a metabolização de fármacos é o polimorfismo das isoenzimas do complexo enzimático do Citocromo P450 (CYP450), tais como a CYP2D6 e CYP3A4. Mutações nessas isoenzimas são responsáveis pela diferenciação fenotípica entre as pessoas em quatro grupos de acordo com a capacidade e velocidade de metabolização de um fármaco, sendo esses fenótipos: Metabolizadores Lentos (ML), com capacidade muito reduzida ou incapacidade de metabolização devido a dois pares de alelos sem atividade ou com atividade deficiente, Metabolizadores Intermediários (MI), que apresentam metabolização reduzida por um alelo deficiente e outro funcional, Metabolizadores Normais (MN), que apresentam metabolização regular e Metabolizadores Ultrarrápidos (MU), que apresentam metabolização ultrarrápida devido a alelos que regulam uma síntese exacerbada de CYPs (KANE, 2021).

Uma das classes farmacológicas que apresentam significativa influência de mutações em isoenzimas da CYP450 em seu processo de metabolização é a classe dos Antipsicóticos, utilizados no tratamento das psicoses, tendo por representante mais conhecida a Esquizofrenia (RAVYN et al., 2013). Os antipsicóticos são divididos

em duas classes sendo a primeira composta pelos Antipsicóticos Típicos e a segunda pelos Antipsicóticos Atípicos. A diferença entre as classes é a capacidade de gerar efeitos extrapiramidais e o seu mecanismo de ação, relacionada a afinidade pelos receptores dopaminérgicos, em especial, receptor D2 (MELTZER, 2013).

Na Psiquiatria, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados a Saúde (CID), em sua versão mais recente (CID 11) publicada pela Organização Mundial da Saúde, as Psicoses são transtornos classificados como prejuízos significativos nos testes de realidade e alterações comportamentais manifestadas em sintomas positivos (delírios, alucinações, pensamento desorganizado) e sintomas negativos (afeto embotado, apatia e sintomas depressivos).

Os Antipsicóticos Típicos surgiram em meados de 1950 com a descoberta da Clorpromazina, baseada em um esqueleto de fenotiazina, e seus efeitos logo foram observados no alívio da esquizofrenia em pacientes psiquiátricos. A partir de então foram surgindo outras drogas derivadas que compartilhavam a mesma base de fenotiazina, porém sem clareza quanto ao funcionamento de seu mecanismo de ação (RITTER et al., 2020). Hoje sabe-se que o mecanismo de ação é baseado no antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2, localizados na região mesolímbica e mesocortical, impedindo a hiperatividade dopaminérgica e controlando os sintomas positivos da esquizofrenia. Em contrapartida, esses fármacos não têm ação sobre os sintomas negativos da doença, além de, em decorrência do forte antagonismo aos receptores D2 em todo o Sistema Nervoso Central (SNC), poderem desencadear efeitos adversos denominados de Efeitos Extrapiramidais, como a discinesia tardia (DT), parkinsonismo, em casos mais raros, Síndrome Neuroléptica Maligna (SNM), além de impactar na via da secreção da prolactina, levando a galactorreia, amenorreia, falsos positivos em testes de gravidez e ginecomastia em homens (STANDAERT e WALSH, 2014).

A resposta ao tratamento farmacológico com Antipsicóticos Típicos é impactada por polimorfismos das isoenzimas da CYP450, principalmente a CYP2D6, devido a diferença nos tempos de metabolização dos fármacos, caracterizada pelos quatro fenótipos citados anteriormente (BRANDL et al., 2014). Além de impacto na metabolização, os alelos que caracterizam o fenótipo ML aumentam as chances de

toxicidade, levando a efeitos adversos devido a permanência prolongada desses medicamentos no organismo, como a DT (SCORDO, 2000).

Embora muito da pesquisa relativa ao impacto dos polimorfismos de CYPs na metabolização de antipsicóticos já tenha sido realizada, alguns fármacos, especialmente o haloperidol, por continuarem a serem utilizados na emergência psiquiátrica, onde tem a finalidade de conter pacientes em agitação psicomotora e psicose aguda por meio de sedação (CLINTON et al., 1987), tornam necessário a obtenção de maiores informações pertinentes à farmacogenética para que se possa pensar os tratamentos futuros, a fim de que sejam seguros para os pacientes. Portanto, sendo fármacos que permanecem em relevância, este trabalho visa realizar uma revisão sistemática incluindo os artigos mais recentes sobre o impacto dessas variações de isoenzimas na metabolização dessa classe farmacológica.

MATERIAL E MÉTODO

A pesquisa trata-se uma revisão sistemática da literatura que visa estudar a forma pela qual os polimorfismos de CYPs impactam a metabolização de antipsicóticos típicos e qual é o impacto destes polimorfismos para o paciente psicótico tratado com estes fármacos. Foram efetuadas pesquisas nas plataformas PubMed, EBSCO e ScienceDirect, utilizando combinação de termos descritores em Língua Inglesa, filtrando os achados para um período compreendido entre 2013 e 2023, em duplicata, sendo essa busca realizada entre outubro e novembro de 2023. Para cada uma das três plataformas de pesquisa foram aplicadas as mesmas combinações de termos, que foram “*Pharmacogenetics AND Typical antipsychotics*”, “*Pharmacogenetics AND Chlorpromazine*”, “*Pharmacogenetics AND Haloperidol*”, “*Pharmacogenetics AND Flupentixol*”, “*Pharmacogenetics AND Thioridazine*”, “*CYP2D6 AND Chlorpromazine*”, “*CYP2D6 AND Haloperidol*”, “*CYP2D6 AND Flupentixol*”, “*CYP2D6 AND Thioridazine*”, “*CYP3A4 AND Haloperidol*”.

Os critérios de inclusão foram artigos originais, estudos clínicos, na língua inglesa, artigos que abordassem polimorfismo de CYP e antipsicóticos típicos. Os critérios de exclusão foram artigos não relacionados ao tema, artigos de revisão, relatos de caso, artigos que não abordassem exclusivamente antipsicóticos típicos, estudos que abordassem antipsicóticos atípicos, modelos animais, capítulos de livros,

index, resumos de congressos, enciclopédias, artigos repetidos nas plataformas pesquisadas. Os artigos foram selecionados a partir da leitura de título e abstract, seguido da leitura integral dos artigos de interesse para que fosse efetuada uma seleção.

RESULTADOS

Tabela 1 – Termos de busca e resultados nas plataformas selecionadas

Plataformas	PubMed		EBSCO		ScienceDirect	
Termos de busca	Resultados	Selecionados	Resultados	Selecionados	Resultados	Selecionados
<i>Pharmacogenetics AND Typical antipsychotics</i>	20	1	11	0	383	0
<i>Pharmacogenetics AND Chlorpromazine</i>	9	0	7	0	292	0
<i>Pharmacogenetics AND Haloperidol</i>	32	2	38	1	420	0
<i>Pharmacogenetics AND Flupentixol</i>	2	0	2	0	27	0
<i>Pharmacogenetics AND Thioridazine</i>	3	0	2	0	143	0
<i>CYP2D6 AND Chlorpromazine</i>	7	0	8	0	434	0
<i>CYP2D6 AND Haloperidol</i>	32	1	35	2	765	0
<i>CYP2D6 AND Flupentixol</i>	2	0	2	0	56	0
<i>CYP2D6 AND Thioridazine</i>	6	0	6	0	290	0
<i>CYP3A4 AND Haloperidol</i>	22	0	17	0	885	0

Fonte: Elaboração própria, 2023.

De um total de 3958 itens encontrados na busca em plataformas de pesquisa, 7 estudos foram selecionados por se adequarem aos critérios de inclusão listados anteriormente em “Material e Método”. Os demais itens foram excluídos por não se adequarem aos mesmos critérios. As principais informações sobre os artigos selecionados encontram-se organizados na tabela 2.

Tabela 2: Resumo dos artigos selecionados

Título do artigo	Objetivo	Resultado	Conclusão
<i>Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites?</i> Koola et al., 2014.	Examinar a associação entre as quatro categorias funcionais da CYP2D6 e Discinesia Tardia (DT) em uma amostra de ingleses caucasianos do sul de Londres.	Pacientes com DT não diferem dos pacientes sem DT em termos de sexo ou idade. Entretanto, há diferenças no tempo de tratamento com antipsicóticos.	O número de genes funcionais para a CYP2D6 foi associado positivamente com o risco de DT, com o estudo sugerindo que essa correlação é devida ao processo de metabolização pela CYP, gerando metabólitos neurotóxicos.
<i>Correlation of 1846G>A Polymorphism of CYP2D6 Gene with Haloperidol Efficacy and Safety in Patients with Alcoholic Hallucinosis</i> Parkhomenko et al., 2022.	Avaliar os efeitos do polimorfismo 1846G>A do gene da CYP2D6 na eficácia e segurança do haloperidol em pacientes com alucinação alcoólica.	Estatisticamente, não há diferença significativa entre os dois grupos genotípicos (GG e GA) quanto a eficácia do haloperidol no tratamento; entretanto, há diferença estatística significativa quanto a segurança do medicamento para os dois grupos, havendo mais riscos de efeitos adversos para os portadores do alelo A.	O polimorfismo 1846G>A (ou CYP2D6*4) prejudica a segurança do tratamento com haloperidol, sendo recomendado ajustar a dosagem para um valor menor que a dose padrão.
<i>Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration</i> Sychev et al., 2017.	Avaliar a correlação entre polimorfismos da CYP2D6 e CYP3A5, a atividade das isoenzimas, a taxa de equilíbrio dos níveis de concentração e dose do haloperidol, bem como eficácia e segurança do fármaco.	Foi observada maior correlação entre metabolização do haloperidol pela CYP2D6 do que pela CYP3A5.	A diferença da concentração do haloperidol entre os pacientes depende do polimorfismo 1846G>A e não da CYP3A5 6986A>G
<i>Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol</i>	Elucidar os efeitos dos genótipos da CYP2D6 nos sintomas extrapiramidais.	A concentração plasmática do fármaco acompanhou os padrões esperados	A CYP2D6 determina parcialmente a metabolização do

<i>pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers</i> Gassó et al., 2013.		para os respectivos fenótipos. Diferenças significativas na farmacodinâmica entre os fenótipos foram observadas apenas para níveis de actigrafia, indicando que o grupo de metabolizadores lentos teve prejuízo motor. Observou-se uma tendência ao aumento da prolactina em Metabolizadores Lentos.	haloperidol e o desenvolvimento de sintomas extrapiramidais. Indivíduos do grupo de Metabolizadores Lentos apresentaram altas concentrações de haloperidol e maior incidência de alterações motoras do que os indivíduos do grupo de Metabolizadores Intermediários e Ultrarrápidos.
<i>The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction</i> Sychev et al., 2016. ^A	Avaliar a correlação entre a atividade da CYP2D6 e a eficácia e segurança do Haloperidol em pacientes com dependência de álcool.	Foram visualizadas diferenças entre os dois grupos genotípicos nas escalas psicométricas e de severidade de efeitos colaterais.	Existe correlação entre o polimorfismo 1846G>A e a eficácia e segurança do Haloperidol em pacientes com dependência de álcool.
<i>1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study</i> Sychev, Burashnikova e Kazakov, 2016. ^B	Investigar a frequência do polimorfismo 1846G>A entre Tártaros e Russos, bem como avaliar a associação entre esse portar esse polimorfismo e desenvolver desordem extrapiramidal durante terapia com Haloperidol.	O alelo 1846A é menos frequente em tártaros do que em russos (11,9% e 24,3% respectivamente), mas essa diferença não é estatisticamente significativa.	O estudo conclui que há correlação entre portar o polimorfismo 1846G>A e a capacidade de metabolização dos indivíduos.
<i>Pharmacogenomic response of low dose haloperidol in critically ill adults with delirium</i> Troglić et al., 2020	Caracterizar aspectos farmacogenéticos de doses baixas de haloperidol em pacientes em estado crítico com delírio em UTI.	Pacientes não responderam ao uso do haloperidol em doses baixas; Não foram encontradas justificativas para os pacientes com aumento de concentração do medicamento no sangue, visto que nenhum dos 22 pacientes selecionados pertencia ao fenótipo “ML” ou “MI”.	A falta de resposta do haloperidol pode ser em decorrência da utilização deste em nível abaixo do nível terapêutico, com o estudo sugerindo que o medicamento não é efetivo no tratamento de delírio em casos de internações em UTI.

Fonte: Elaboração própria, 2024.

DISCUSSÃO

Um antipsicótico típico muito comum utilizado na emergência psiquiátrica é o Haloperidol, o que é perceptível devido à presença deste fármaco em todos os artigos selecionados para este trabalho e muitos outros encontrados na busca, além de ser citado em manuais como o “Abordagem e manejo inicial do paciente psicótico”, publicado pela Acta Médica de Porto Alegre (2014) e o “Clinical Manual of Emergency Psychiatry” (2010). Esse fármaco é utilizado para a contenção de agitação psicomotora e surtos na emergência devido a sua propriedade sedativa. É mais potente que a Clorpromazina e é associado a maiores chances de efeitos adversos (CLINTON et al., 1987).

Sendo um antipsicótico típico, o haloperidol está relacionado a efeitos adversos característicos, chamados efeitos extrapiramidais, como a discinesia tardia. Por essa razão, quando utilizado na emergência, as doses administradas ao paciente são reduzidas, com a intenção de reduzir as chances desses efeitos se manifestarem (SCHWARTZ e WEATHERS, 2010).

Não apenas o Haloperidol, mas todos os antipsicóticos típicos têm seus efeitos adversos diretamente relacionados à concentração destes no organismo. De modo geral, os antipsicóticos típicos são metabolizados por isoenzimas da CYP450. A principal isoenzima que metaboliza antipsicótico típico é a CYP2D6, mas no caso do Haloperidol, há também o envolvimento da CYP3A4 (POUGET et al, 2014).

A farmacocinética de antipsicóticos típicos é um ponto de interesse para a farmacogenética, sendo a etapa de metabolização mediada por CYP2D6, mas também a CYP3A4, alvo de estudos. Entre as inúmeras diferenças genótípicas e fenótípicas dos indivíduos, está a capacidade de metabolização de um fármaco. Polimorfismos da CYP2D6 e CYP3A4 levam a formação de quatro fenótipos: Metabolizadores Lentos, Metabolizadores Intermediários, Metabolizadores Normais e Metabolizadores Ultrarrápidos. Entre os alelos mais importantes para a CYP2D6 está a CYP2D6*2, que apresenta atividade enzimática exacerbada; CYP2D6*4, que resulta na expressão de uma enzima inativa; CYP2D6*5, uma deleção gênica onde não há produção de enzima; CYP2D6*10, que resulta na instabilidade da enzima;

CYP2D6*17, causa alteração da afinidade por substratos; e a CYP2D*41, uma variante do alelo *2 que resulta no aumento da atividade enzimática (INGELMAN-SUNDBERG, 2004). Para a CYP3A4, que participa da metabolização do haloperidol, os principais alelos são a CYP3A4*22, que reduz a atividade enzimática; CYP3A4*1B, que causa aumento da atividade enzimática; CYP3A4*1G, que também resulta em aumento na atividade enzimática; CYP3A4*3, que provoca redução de atividade enzimática; e CYP3A4*20, que ocasiona a perda de função da enzima (SAIZ-RODRIGUEZ et al, 2020).

Os sete artigos selecionados estão relacionados a CYP2D6. O único artigo que se desdobra também sobre a subfamília de isoenzimas CYP3A é o estudo de Sychev et al., (2017), ao investigar não apenas o impacto de um polimorfismo da CYP2D6, mas também o impacto do polimorfismo 6986A>G (rs776746), um alelo para a CYP3A5. Essa isoenzima não participa da metabolização do haloperidol, assim como não participa da metabolização de nenhum antipsicótico típico.

De sete artigos, seis abordam exclusivamente o impacto de polimorfismos da CYP2D6 na metabolização dos antipsicóticos típicos, principalmente do haloperidol. O artigo de Koola et al., (2014), avalia o impacto de diversos fenótipos na metabolização de antipsicóticos típicos e a associação dessas variações genotípicas com o desenvolvimento de Discinesia Tardia (DT). A DT é uma complicação diretamente relacionada com o uso Antipsicóticos Típicos devido ao antagonismo dos receptores dopaminérgicos D2 na região nigroestriatal, e consiste em uma desordem neurológica de movimento hiperkinético, estando entre sintomas mais comuns movimentos involuntários, repetitivos e agitados (movimentos coreicos) de músculos da face e mandíbula, podendo o paciente apresentar problemas de locomoção, dificuldade para respirar e dificuldade para controlar as mãos (TAKEUCHI et al., 2022).

Uma especulação levantada por Koola et al., (2014) foi quanto aos produtos da metabolização dos fármacos, que poderiam ser metabólitos tóxicos e isso afetaria principalmente o grupo de metabolizadores ultrarrápidos. A exemplo, é citado a mesoridazina, que é produto da metabolização da tioridazina, e tem ação antagonista em receptores D2 dopaminérgicos e o haloperidol pyridinium, um produto da metabolização do haloperidol com propriedades altamente neurotóxicas. Tratando-se

de uma hipótese, o estudo ainda concluiu que é necessária uma replicação desses achados utilizando uma amostra maior, com dados clínicos completos acerca dos níveis plasmáticos dos antipsicóticos.

Quatro artigos investigaram o impacto do polimorfismo 1846G>A (rs3892097), também conhecido como alelo CYP2D6*4, na metabolização do haloperidol e possíveis impactos da alteração no metabolismo desse medicamento. De acordo com a plataforma *Ensembl genome browser* 111 (MARTIN et al., 2022), nesse polimorfismo ocorre a substituição de uma Guanina por uma Adenina, resultando na transcrição de um mRNA alterado, que por sua vez resulta em uma isoenzima CYP2D6 não funcional. Possuir duas cópias desse alelo (homozigoto AA) atribui ao paciente o fenótipo de metabolizador lento (ML) enquanto possuir apenas um alelo (heterozigoto GA) atribui o fenótipo MI. O *Ensembl* também apresenta dados acerca da frequência desse alelo na população mundial e indica maior presença deste entre europeus (19% da população europeia total).

Parkhomenko et al., (2022) buscou avaliar o efeito da CYP2D6*4 na eficácia e segurança do haloperidol em pacientes com alucinação alcoólica. Ainda que os resultados não tenham demonstrado diferenças significativas na eficácia do tratamento dos pacientes com genótipos homozigoto para GG e heterozigoto para GA, foi encontrada uma diferença nos perfis de segurança, pois o grupo de pacientes GA tem mais dificuldade em metabolizar o medicamento. Isso leva a maior permanência do haloperidol no organismo, inibindo os receptores D2 por um tempo maior e elevando os riscos de reações adversas. Em concordância com esse estudo, o artigo de Sychev et al., (2016)^A concluiu também que há correlação entre o alelo CYP2D6*4 (e qualquer outro polimorfismo que prejudique a atividade da isoenzima) e a eficácia e segurança do haloperidol. Quanto menor a atividade da CYP2D6 maiores as concentrações do antipsicótico e maiores os riscos de efeitos adversos, enquanto infere-se que quanto mais alelos funcionais, menores as concentrações. Outro artigo de Sychev et al., (2017) também conclui que o alelo CYP2D6*4 impacta nas concentrações plasmáticas do fármaco.

Sychev et al., (2016)^B investiga o impacto do alelo CYP2D6*4 no desenvolvimento de reações extrapiramidais devido ao uso de haloperidol. Essa investigação foi realizada apenas na população tártara, que apresentou uma

frequência alélica inferior à população russa (11,9% e 24,3%, respectivamente). Todos os pacientes portadores do alelo CYP2D6*4 (homozigotos GA) apresentaram reações extrapiramidais positivas devido a um aumento prolongado das concentrações do haloperidol no organismo. Se futuramente as hipóteses levantadas no artigo de Koola et al., (2014) forem confirmadas em novos estudos, teremos um cenário onde tanto a falta como o excesso de expressão da CYP2D6 representam um problema para a saúde do paciente durante o tratamento com antipsicóticos.

A título de metabolização deficiente do haloperidol, o artigo de Gassó et al., (2013), ainda que não tenha um foco no impacto de polimorfismos específicos para a CYP2D6, informando nos métodos quais foram os polimorfismos genotipados (*3, 4*, *5 e *6) e apenas agrupando os voluntários em fenótipos, corrobora com o estudo de Sychev et al., (2016)^A, ao mostrar que os participantes que receberam uma dose padrão de haloperidol e se encaixavam no fenótipo de metabolizador lento apresentaram maior incidência de alterações motoras.

O estudo de Trogrlić et al., (2020) concluiu que o tratamento com doses baixas de haloperidol para pacientes em delírio internados em UTI podem ser inefetivas, isto é, não serem suficientes para se atingir uma dose terapêutica. Ao observar resultados e discussão, nota-se que o estudo também não encontrou associação entre os fenótipos de metabolização e a concentração sérica do haloperidol. São apontadas limitações, visto que na amostra não há nenhum paciente classificado como metabolizador lento, e outros fatores como idade e interação medicamentosa não foram levados em consideração.

As pesquisas de Farmacogenética que abordam a metabolização de antipsicóticos típicos não são uma novidade, mas se mantém relevante pela utilização destes na emergência psiquiátrica. Essa classe farmacológica tem seus efeitos adversos – também chamados extrapiramidais – diretamente relacionados ao nível de metabolização do paciente.

Os achados mais pertinentes destes estudos dizem respeito aos Metabolizadores Lentos, Intermediários e Ultrarrápidos. Os dois primeiros grupos fenotípicos reforçam pesquisas anteriores, onde pacientes identificados como Metabolizadores Lentos ou Intermediários, isto é, que possuem pelo menos um alelo defeituoso que reduz a sua capacidade de metabolizar um fármaco, precisam de

especial atenção quanto ao recebimento de uma dose padrão, visto que estes apresentam chances aumentadas de desenvolver efeitos extrapiramidais devido ao tempo prolongado do antipsicótico no organismo.

Mostra-se necessário para os pacientes que se enquadram nestes fenótipos receberem doses ajustadas para concentrações menores ou ainda cogitar a substituição para fármacos de segunda geração (antipsicóticos atípicos) que utilizem outras estratégias farmacocinéticas. É interessante ressaltar que o estudo de Troglíé et al., demonstrou que doses muito baixas são subterapêuticas, portanto ineficientes.

Quanto aos Metabolizadores Ultrarrápidos, apenas aumentar a dose ministrada aos pacientes pode não ser a ação ideal. Ainda há a necessidade de mais estudos que investiguem a toxicidade causada pela rápida elevação dos metabólitos do Haloperidol e Tioridazina (e certamente outros antipsicóticos típicos) no organismo dos pacientes.

CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a Farmacogenética tem grande impacto na segurança dos pacientes, visto que cada indivíduo pode responder de formas diferentes a uma mesma dose de medicamento, e se essas diferenças forem ignoradas, há risco de problemas de maior gravidade serem desencadeados.

Referências

ANDRADE, Rafaela Ferreira. Antipsicóticos de segunda geração no tratamento da esquizofrenia. *Revista Oswaldo Cruz*, Ano 2, n.7 julho-setembro 2015 ISSN 2357-8173. Disponível em: <http://revista.oswaldocruz.br/Edicao_07/Artigos>.

BRANDL, E. J.; KENNEDY, J. L.; MÜLLER, D. J. Pharmacogenetics of antipsychotics. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, v. 59, n. 2, p. 76–88, 2014.

CLINTON, J. E. et al. Haloperidol for sedation of disruptive emergency patients. ***Annals of emergency medicine***, v. 16, n. 3, p. 319–322, 1987.

GASSÓ, P. et al. Relationship between CYP2D6 genotype and haloperidol pharmacokinetics and extrapyramidal symptoms in healthy volunteers. *Pharmacogenomics*, v. 14, n. 13, p. 1551–1563, 2013.

GOMES, C. G.; TONIAZZO, P. B.; SPANEMBERG, L. Abordagem e manejo inicial do paciente psicótico na emergência. *Acta méd.* (Porto Alegre), 2014.

ICD-11 for mortality and morbidity statistics. Disponível em: <<https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3A%2F%2Fid.who.int%2Ficd%2Fen-tity%2F405565289>>. Acesso em: 30 nov. 2023.

KANE, Megan. CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies. 2021 Oct 15. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/>

KOOLA, M. M. et al. Association of tardive dyskinesia with variation in CYP2D6: Is there a role for active metabolites? *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England), v. 28, n. 7, p. 665–670, 2014.

LINS, Samuel Lincoln Bezerra. Psicose: diagnóstico, conceitos e reforma psiquiátrica. *Mental, Barbacena*, v. 5, n. 8, p. 39-52, jun. 2007. Disponível em <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-44272007000100003&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 30 nov. 2023.

MARTIN, F. J. et al. Ensembl 2023. *Nucleic acids research*, v. 51, n. D1, p. D933–D941, 2022.

MELTZER, H. Y. Update on typical and atypical antipsychotic drugs. *Annual review of medicine*, v. 64, n. 1, p. 393–406, 2013.

MEYER, U. A. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature reviews. Genetics*, v. 5, n. 9, p. 669–676, 2004.

MOREIRA, F. A.; GUIMARÃES, F. S. MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIPSICÓTICOS: HIPÓTESES DOPAMINÉRGICAS. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*, v. 40, n. 1, p. 63–71, 2007.

PARKHOMENKO, A. A. et al. Correlation of 1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene with haloperidol efficacy and safety in patients with alcoholic hallucinosis. *Psychopharmacology bulletin*, v. 52, n. 3, p. 58–67, 2022.

RAVYN, D. et al. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. *Schizophrenia research*, v. 149, n. 1–3, p. 1–14, 2013.

RITTER, James M. *Rang & Dale Farmacologia*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020. E-book. ISBN 9788595157255. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157255/>. Acesso em: 21 nov. 2023.

SCORDO, M. G. et al. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenic patients. *European journal of clinical pharmacology*, v. 56, n. 9–10, p. 679–683, 2000.

STANDAERT, D. G.; WALSH, R. R. *Farmacologia da Neurotransmissão Dopaminérgica*. Em: GOLAN, D. E. et al. (Eds.). *Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021. p. 188–204.

SYCHEV, D. A. et al. The correlation between CYP2D6 isoenzyme activity and haloperidol efficacy and safety profile in patients with alcohol addiction during the exacerbation of the addiction. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, v. 9, p. 89–95, 2016.

SYCHEV, D. A. et al. Genotyping and phenotyping of CYP2D6 and CYP3A isoenzymes in patients with alcohol use disorder: correlation with haloperidol plasma concentration. *Drug metabolism and personalized therapy*, v. 32, n. 3, 2017.

SYCHEV, D. A.; BURASHNIKOVA, I. S.; KAZAKOV, R. E. 1846G>A polymorphism of CYP2D6 gene and extrapyramidal side effects during antipsychotic therapy among Russians and Tatars: a pilot study. *Drug metabolism and personalized therapy*, v. 31, n. 4, p. 205–212, 2016.

TAKEUCHI, H.; MORI, Y.; TSUTSUMI, Y. Pathophysiology, prognosis and treatment of tardive dyskinesia. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, v. 12, p. 1–20, 2022.

TROGRLIĆ, Z. et al. Pharmacogenomic response of low dose haloperidol in critically ill adults with delirium. *Journal of critical care*, v. 57, p. 203–207, 2020.