

LISTA DE MEDICAMENTOS METABOLIZADOS PELA CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9

A enzima codificada pelo gene CYP2D6 tem um papel fundamental no metabolismo de muitos medicamentos usados na Depressão Maior, Esquizofrenia, transtorno Bipolar, doenças cardiovasculares, controle da dor, controle hormonal de reincidência de câncer de mama, entre outros.

CYP2D6

Psicofármacos		Cardiovasculares	Outros	Oncológicos
Antidepressivos	Antipsicóticos	Bisoprolol	Codeína	Tamoxifeno
Amitriptilina	Aripiprazol	Carvedilol	Dextrometorfano	Ondasetrona
Clomipramina	Haloperidol	Flecainide	Di-hidrocodeína	Tropisetrona
Desimipramina	Olanzapina	Metoprolol	Fentanila	
Fluoxetina	Perfenazina	Mexiletina	Donepezil	
Fluvoxamina	Risperidona	Propafenona	Hidrocodona	
Imipramina	Tioridazina	Propanolol	Meperidina	
Maprotilina	Zuclopentixol	Timolol	Metoclopramida	
Nortriptilina			Morfina	
Paroxetina	Outros		Oxicodona	
Trazodona	Anfetaminas		Pantoprazol	
Trimipramina	Atomoxetina		Propoxifeno	
Venlafaxina	Metadona		Tramadol	

A enzima codificada pelo gene CYP2C19 metaboliza muitos fármacos benzodiazepínicos, antiepiléticos, inibidores de bomba de próton (usados no tratamento de úlceras e esofagites), antidepressivos tricíclicos, quimioterápicos, e outros.

CYP2C19

Psicofármacos			Inibidores de bomba de próton	Outros
Antidepressivos	Antipsicóticos	Antiepiléticos	Lansoprazol	Carisoprodol
Amitriptilina	Aripiprazol	Diazepam	Omeprazol	Ciclofosdamida
Citalopram	Clozapina	Fenitoína	Pantoprazol	Clopidogrel
Clomipramina	Olanzapina	Fenobarbital		Difenidramina
Desimipramina		Mefenitoína		Indometacina
Doxepina				Metadona
Escitalopram				Nelfinavir
Fluoxetina				Nilutamida
Imipramina				Pentamidina
Moclobemida				Cloroguanida
Sertralina				R-warfarina
Trimipramina				Teniposídeo

A enzima codificada pelo gene CYP2C9 está envolvida no metabolismo de hipoglicemiantes orais, anti-inflamatórios não esteroidais, anticonvulsivantes, inibidores de angiotensina II, antidepressivos, anticoagulantes orais (como a warfarina) entre outros.

CYP2C9

Psicofármacos	Anticoagulantes	Anti-hipertensivos	Anti-inflamatórios/a nalgésicos	Hipoglicemiantes	Outros
Amitriptilina	Acenocumarol	Ibesartan	Celecoxibe	Glibenclamida	Ciclosfamida
Fenitoína	Femprocumona	Losartan	Diclofenaco	Glipizida	Etinilestradiol
Fluoxetina	Warfarina	Valsartan	Etodolaco	Glimepirida	Fluvastatina
Valproato			Hidromorfona	Tolbutamida	Progesterona
			Ibuprofeno		Rosuvastatina
			Indometacina		Sildenafil
			Naproxeno		Sulfametoxazol
			Meloxicam		
			Piroxicam		

A enzima codificada pelo gene CYP1A2 metaboliza medicamentos importantes como cafeína e teofilina, antipsicóticos (olanzapina, clozapina), antidepressivos (duloxetina), entre outros.

CYP1A2

Psicofármacos	Cardiovasculares	Relaxantes musculares	Outros
Clozapina	Propanolol	Tizanidina	Acetaminofeno
Duloxetina	Verapamil	Ciclobenzaprina	Cafeína
Mirtazapina	Warfarina		Estradiol
Olanzapina			Naproxeno
Zolpidem			Metroclorpramida
			Propanolol
			Teofilina

Inibidores de CYP2D6

Além dos fatores genéticos, a atividade da CYP2D6 e da CYP2C19 também pode ser influenciada pelo uso de drogas inibidoras ou indutoras. Então, um indivíduo com 1 alelo nulo (CYP2D6 *3, *4, *5) e fazendo uso de um inibidor potente, pode se comportar como um metabolizador lento.

Medicamentos que podem alterar a atividade de CYP2D6	Medicamentos que podem alterar a atividade de CYP2C19
Inibidores - Amiodarona - Bupropiona - Cimetidina - Citalopram - Difenidramina - Duloxetina - Escitalopram - Fluoxetina - Paroxetina - Quinidina - Sertralina - Tioridazina - Venlafaxina	Inibidores - Cloranfenicol - Cimetidina - Clopidogrel - Delavirdina - Efavirez - Esomeprazol - Felbamato - Fluconazol - Fluoxetina - Isoniazida - Moclobemida - Modafinil - Omeprazol - Oxcarbamazepina
Medicamentos que podem alterar a atividade de CYP1A2	Indutores
Inibidores - Cimetidina - Ciprofloxacina - Enoxacina - Fluxamina - Mexiletina - Contraceptivos orais	- Aminoglutetimida - Artemisinina - Barbituratos - Carbamazepina - Fenitoína - Primidona - Rifampina - Rufapentina - Hypericum (erva de São João)
Indutores - Tabagismo - Omeprazol - Dibenzodioxinas policloradas - Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	



AV. São Gualter, 433 - Alto de Pinheiros - São Paulo, SP - BRASIL - 05455-000

+55 11 3021-3704/ contato@dnalife.com.br/ www.dnalife.com.br

Distribuição étnica dos polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19

As variações genéticas (chamadas de polimorfismos) dos genes CYP2D6 e CYP2C19 não são distribuídas de forma homogênea entre pessoas de grupos étnicos diferentes. Os metabolizadores extensivos são a maioria em qualquer população já estudada (incluindo o Brasil). Eles compreendem em média 63% dos indivíduos, variando de 47,3 a 90% em algumas populações. A segunda classe mais freqüente são os metabolizadores intermediários, os quais compreendem 12 a 49% das populações estudadas. Os metabolizadores ultra-rápidos estão entre 2 a 12% dos indivíduos, enquanto os metabolizadores lentos são a classe menos freqüente e respondem por 5-12% das populações estudadas.

Para a enzima CYP2C19, aproximadamente 60-80% dos indivíduos têm atividade enzimática normal (variante CYP2C19*1) e 10-18% têm atividade diminuída (variantes CYP2C19*2 e CYP2C19*3). Mais recentemente começou a ser estudado também uma variante de CYP2C19 com atividade enzimática aumentada (CYP2C19*17). Existem poucas populações estudadas para essa variante e, em nossa amostra, a freqüência é expressiva (17%). Rudberg et al. (2008) incluíram uma quarta classe chamada 'METABOLIZADOR INTERMEDIÁRIO' para a CYP2C19, na qual estariam os indivíduos portadores de um alelo 'normal' (CYP2C19*1) e um alelo 'lento' (CYP2C19 *2 ou *3).

Interações medicamentosas com psicofármacos:

Indutores e inibidores das enzimas CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19

	Amitriptilina	Aripirazol	Bupropiona	Clorpromazina	Citalopram	Clomipramina	Clozapina	Desimipramina	Doxepina	Duloxetina	Escitalopram	Fluoxetina	Flufenazina	Fluvoxamina	Haloperidol	Imipramina	Mirtazapina	Nortriptilina	Olanzapina	Paroxetina	Perfenazina	Risperidona	Selegina	Sertralina	Tioridazina	Tiotixeno	Trazodona	Venlafaxina	
Analgésicos																													
Diclofenaco				▲		▲	▲			▲				▲			▲		▲		▲					▲	▲		
Ibuprofeno							▲		▲			▲													▲				
incometacina							▲		▲			▲												▲					
Antidepressivo																													
Bupropiona	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Clomipramina	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Desimipramina	▲	▲	▲			▲	▲					▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲			▲			▲	▲
Duloxetina															▲													▲	▲
Fluoxetina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲
Fluvoxamina	▲			▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲						▲		▲		▲		▲	▲	▲	▲		▲	▲
Imipramina	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲			▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Paroxetina	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Sertralina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Antifúngico																													
Fluconazol	▲				▲		▲	▲	▲	▲	▲										▲			▲	▲			▲	▲
Cetoconazol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Miconazol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Terbinafina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Anti-hipertensivo																													
Anlodipino			▲		▲	▲			▲					▲			▲		▲		▲					▲	▲		
Losartan						▲		▲				▲													▲				
Nifedipino			▲		▲	▲			▲					▲			▲		▲		▲					▲	▲		
Antipsicóticos																													
Clorpromazina	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Clozapina	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Haloperidol	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲			▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Tioridazina	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲			▲	▲
Antiulcerosos																													
Ezomeprazol	▲				▲		▲	▲	▲		▲										▲			▲	▲				
Lanzoprazol	▲				▲		▲	▲	▲		▲										▲			▲	▲				
Omeprazol	▲					▲	▲	▲	▲		▲	▲									▲			▲	▲				
Outros																													
Amiodarona	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Carbamazepina	▼			▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼	▼				▼		▼		▼		▼	▼	▼	▼	▼		
Cocaína	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲		▲	▲
Genfibrozila	▲			▲		▲		▲	▲	▲				▲					▲					▲	▲	▲			
Loratadina	▲				▲		▲	▲	▲		▲													▲	▲				
Fenitoína	▼				▼		▼	▼	▼		▼	▼									▼		▼	▼					
Warfarina						▲			▲			▲													▲				
Ciprofloxacino				▲		▲	▲			▲				▲			▲		▲		▲					▲	▲		

As informações a respeito das interações medicamentosas são baseadas em dados disponíveis na literatura. O grau de indução/inibição das enzimas pode variar.

Legenda: ▲ Pode aumentar os níveis plasmáticos dos psicofármacos.

▼ Pode diminuir os níveis plasmáticos dos psicofármacos.



AV. São Gualter, 433 - Alto de Pinheiros - São Paulo, SP - BRASIL - 05455-000
+55 11 3021-3704/ contato@dnalife.com.br/ www.dnalife.com.br

Glossário

Fármaco deriva do termo grego *phármakon*, que tanto pode significar veneno como remédio. Na terminologia farmacêutica fármaco designa uma substância química conhecida e de estrutura química definida dotada de propriedade farmacológica. De acordo com esta definição, fármaco designa qualquer droga que seja utilizada com fim medicinal

Metabolismo (do grego *metabolismos*, que significa “mudança”, troca) é o conjunto de transformações que as substâncias químicas sofrem no interior dos organismos vivos.

Metabolismo das drogas refere-se ao processo metabólico das drogas, sua modificação bioquímica ou degradação, geralmente através de sistemas enzimáticos especializados. O metabolismo das drogas geralmente converte compostos químicos lipofílicos em produtos mais prontamente excretados. Sua taxa é um determinante importante da duração e intensidade da ação farmacológica das drogas

Referências

Swen JJ et al. Pharmacogenetics: from bench to byte. *ClinPharmacolTher*. 2008 May;83(5):781-7.

de Leon J et al. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics*. 2006 Jan-Feb;47(1):75-85.

Rudberg I, Hermann M, Refsum H, Molden E. Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. *Eur J ClinPharmacol*. 2008 Dec;64(12):1181-8.

Scott SA, Edelmann L, Kornreich R, Erazo M, Desnick RJ. CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 allele frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Pharmacogenomics*. 2007 Jul;8(7):721-30.

Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008 Nov;392(6):1093-108. Epub 2008 Aug 10.