

# O papel da farmacogenómica na terapia com opioides: otimização do controlo da dor e redução do risco de dependência e *overdose*

*The role of pharmacogenomics in opioid therapy: optimizing pain control and reducing the risk of addiction and overdose*

Santos D.<sup>1</sup>, Pereira M. J.<sup>1</sup>, Sequeira S.<sup>1</sup>, Santos M.<sup>2</sup>

ARTIGO ORIGINAL | ORIGINAL ARTICLE

## RESUMO

Os fármacos opioides são recorrentemente utilizados no tratamento da dor moderada a severa, em virtude da sua reconhecida eficácia neste tipo de dor. Contudo, a utilização destes fármacos não é isenta de riscos, nomeadamente o desenvolvimento de tolerância, dependência, assim como de *overdose*. A farmacogenómica visa a identificação de variantes genéticas associadas a um gene, que influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos específicos, e, consequentemente, a resposta à terapêutica. Neste contexto, e em virtude de variabilidade de resposta à terapêutica com opioides, a utilização da farmacogenómica para orientação da terapêutica com opioides representa uma mais-valia, e possibilitará um tratamento personalizado, com maximização dos benefícios terapêuticos e minimização dos efeitos adversos. O objetivo deste trabalho centrou-se rever as evidências científicas da utilização da farmacogenómica no tratamento da dor com recurso a fármacos opioides. Este trabalho consistiu numa revisão narrativa da literatura conduzida na base de dados *PubMed*, incluindo estudos que abordem a influência de genes chave, alvo de polimorfismos genéticos, que codifiquem para proteínas envolvidas na terapêutica com opioides. Adicionalmente recorreu-se à base de dados de farmacogenómica *PharmaGKB*<sup>®</sup> para obtenção das orientações terapêuticas para os fármacos opioides emitidas para o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC). Pela análise das evidências científicas, denota-se que a maior parte dos estudos se debruça sobre a influência dos genes *CYP2D6*, *COMT*, *OPRM1* na terapêutica com opioides. Dentro destes, o *CYP2D6* é o gene cujas variações mais impactam a resposta a fármacos, opioides, segundo a CPIC. A farmacogenómica é uma área em ampla expansão, na qual ainda existem lacunas do conhecimento ao nível de genes, variantes e respetivos testes farmacogenómicos. A implementação da farmacogenómica e dos testes farmacogenéticos na prática clínica, representam um desafio, atendendo à sua complexidade, aos custos inerentes e a falta do conhecimento dos profissionais de saúde e da comunidade em geral nesta área, mas que poderá no caso dos fármacos opioides apresentar um importante contributo na minimização das reações adversas a estes fármacos.

**Palavras-chave:** farmacogenómica, opioides, *CYP2D6*, *COMT*, *OPRM1*.

## ABSTRACT

Opioid drugs are recurrently used in the treatment of moderate to severe pain due to of their recognized efficacy in this type of pain. However, the use of these drugs is not without risks, including the development of tolerance, dependence, and overdose. Pharmacogenomics aims to identify genetic variants associated with a gene, which influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of specific drugs, and consequently the response to therapy. In this context, and due to variability of response to opioid therapy, the use of pharmacogenomics to guide opioid therapy is an asset, and will enable personalized treatment, maximizing therapeutic benefits and minimizing adverse effects. The objective of this study was to review the scientific evidence on the use of pharmacogenomics in the treatment of pain with opioid drugs. This work consisted of a narrative review of the literature conducted in the *PubMed* database, including studies that address the influence of key genes, target of genetic polymorphisms, which code for proteins involved in opioid therapy. Additionally, the *PharmaGKB*<sup>®</sup> pharmacogenomics database was used to obtain therapeutic guidelines for opioid drugs issued for the *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC). From the analysis of the scientific evidence, it is denoted that most of the studies focus on the influence of *CYP2D6*, *COMT*, *OPRM1* genes on opioid therapy. Within these, *CYP2D6* is the gene whose variations most impact the response to drugs, opioids, according to CPIC. Pharmacogenomics is an area in wide expansion, in which there are still gaps in the knowledge of genes, variants and their pharmacogenomic tests. The implementation of pharmacogenomics and pharmacogenetic testing in clinical practice is a challenge, given its complexity, the inherent costs and the lack of knowledge of health professionals and the community in general in this area, but which may, in the case of opioid drugs, make an important contribution to minimizing adverse reactions to these drugs.

**Keywords:** pharmacogenomic, opioids, *CYP2D6*, *COMT*, *OPRM1*.

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, R. Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal.

<sup>2</sup> Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA-ESS), Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, R. Dr. António Bernardino de Almeida 400, 4200-072 Porto, Portugal. drdianasantos@gmail.com.

**Autor para correspondência:** Diana Santos, drdianasantos@gmail.com. Marlene Santos, mes@ess.ipp.pt. Escola Superior de Saúde, Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 400, 4200-072, Porto, Portugal.

Submetido/Submitted: 09 de junho de 2023 | Aceite/Accepted: 25 de junho de 2023

## INTRODUÇÃO

Dados de 2021 indicam que a dor crónica afeta cerca de 2 mil milhões de pessoas a nível mundial, e em Portugal acredita-se que a sua prevalência afete cerca de 37% dos adultos<sup>1</sup>. A Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) define dor como “uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a, ou semelhante àquela associada a dano tecidual real ou potencial”<sup>2</sup>. Esta sensação é subjetiva, individual e está dependente de fatores biológicos, psicológicos e sociais<sup>2,3</sup>.

A dor pode ser classificada em dor aguda e dor crónica. A dor aguda é uma experiência que surge como resultado de uma lesão ou traumatismo, caracterizando-se por ter uma duração limitada. É um tipo de dor que geralmente está associada a um evento específica, e geralmente regride à medida que o processo de cura progride<sup>3,4</sup>. A dor crónica, por sua vez, é caracterizada pela persistência e recorrência contínua da sensação dolorosa, podendo durar por um período mínimo de 3 a 6 meses. Diferentemente da dor aguda, a dor crónica não está relacionada apenas a um evento específico ou lesão, mas é um estado doloroso contínuo que pode afetar significativamente a qualidade de vida do indivíduo. Este tipo de dor limita as atividades do quotidiano do indivíduo, impactando não só a saúde física como mental, contribuindo para outras comorbidades, nomeadamente insónia, ansiedade e depressão<sup>4</sup>.

A terapêutica farmacológica desempenha um papel crucial no tratamento da dor, envolvendo o uso de medicamentos com propriedades analgésicas. Esses medicamentos incluem anti-inflamatórios não

esteroides, corticosteroides e analgésicos opioides, entre outros. Além da terapêutica farmacológica, o controlo da dor pode exigir medidas não farmacológicas, nomeadamente fisioterapia, prática de exercícios respiratórios, de exercícios de relaxamento, terapêutica mediada por dispositivos, entre outras terapêuticas complementares<sup>4</sup>.

A abordagem da dor moderada a severa habitualmente exige a utilização de fármacos opioides, incluindo opioides fracos, ou opioides fortes em doses baixas. Essa classe terapêutica é fundamental no tratamento da dor com tais intensidades, devido à sua comprovada eficácia. No entanto, é importante ressaltar os riscos associados ao uso inadequado desses medicamentos, que incluem a possibilidade de desenvolvimento de tolerância, dependência, overdose e até mesmo a ocorrência de casos fatais<sup>5,6,7</sup>.

A farmacogenómica é uma área da farmacologia que estuda o impacto das variações do genoma de um indivíduo afetam a resposta e as reações adversas aos medicamentos, permitindo assim uma abordagem mais precisa e segura na utilização da farmacoterapia. Ao analisar o perfil genético de um paciente, é possível identificar polimorfismos genéticos que podem influenciar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos opioides. Com base nessa informação farmacogenómica é possível inferir o fenótipo de um indivíduo e, com essa informação, ajustar o medicamento opioide ou a dose mais adequada ao doente, até mesmo evitar o uso de opioides em pacientes que possuam maior predisposição para efeitos adversos. Adicionalmente, a farmacogenómica pode, também, auxiliar na prevenção de eventos adversos

graves, como a ocorrência de overdose, uma vez que permite identificar pacientes com maior risco de metabolizar os opioides de forma mais lenta, resultando em concentrações sanguíneas elevadas e potencialmente tóxicas. Neste contexto, aplicação da farmacogenômica torna-se relevante, pois representa uma ferramenta inovadora capaz de proporcionar a possibilidade um tratamento personalizado com fármacos opioides, minimizar o risco de efeitos adversos<sup>6,8</sup>. O objetivo deste estudo centrou-se na avaliação da evidência científica relativa à influência de genes-chave, que apresentam polimorfismos genéticos, e que codificam proteínas envolvidas na terapêutica opioide, assim identificar desafios e limitações do uso da farmacogenômica na terapia com opioides.

## METODOLOGIA

Para a realização desta revisão narrativa, utilizou-se a base de dados *PubMed* com as palavras-chave “opioids”, “pharmacogenomics” e “pain”, isoladamente e combinadas através dos operadores booleanos “OR” e “AND”, a fim de contextualizar a problemática em questão. Além disso, foi consultada a base de dados farmacogenômica *PharmaGKB*<sup>®</sup> para identificar as orientações terapêuticas emitidas pelo *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) relativas a fármacos opioides.

### *Analgésicos opioides*

Os opioides são compostos químicos de origem natural, sintética ou semissintética, que se ligam aos recetores de opioides acoplados à proteína G ( $\mu$ -mu, k-kappa,  $\delta$ -delta) centrais e periféricos, reduzindo a intensidade de dor<sup>7,9,10</sup>. A

maioria dos fármacos opioides são agonistas dos recetores  $\mu$  centrais, porém a inibição da recaptação da noradrenalina é um mecanismo possível que permite prolongar o efeito analgésico, característico dos fármacos tramadol e tapentadol<sup>9</sup>. Os fármacos opioides podem dividir-se em opioides ilegais (ex; heroína) e opioides de prescrição (analgésicos opioides), utilizados no tratamento da dor moderada a grave (prescritos em contextos pós-cirúrgicos, lesões e condições patológicas, como a dor oncológica)<sup>6,7,11</sup>. Os opioides de prescrição quando usados num curto período de tempo e de acordo com o aconselhamento médico, são considerados seguros, e imprescindíveis no tratamento da dor, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>6,7,9</sup>. Apesar da sua eficácia no tratamento da dor, a sua utilização a longo prazo (sem efetividade comprovada) aliado ao seu uso indevido encontra-se associado a situações de tolerância, abuso, dependência, overdose e mortalidade, majoradas nos últimos anos<sup>6,7,10</sup>.

A tolerância aos opioides decorre da redução de eficácia durante a toma de opioides, sendo necessário um aumento de dose para originar o mesmo efeito terapêutico<sup>7</sup>. Uma situação de uso abusivo requer uma utilização de fármacos pertencentes a esta classe farmacoterapêutica na ausência de prescrição médica<sup>12</sup>. A dependência ou vício urge da administração compulsiva e contínua, tendo consequências no bem-estar individual, originando sintomas de abstinência quando a toma é interrompida<sup>7,12</sup>. A overdose pode surgir de forma acidental pelo confundimento com outros fármacos, ou do seu uso compulsivo, podendo em último caso ser fatal<sup>7,12</sup>. Dados do

período referente a 1999-2017 são estimadas mais 400 mil mortes por overdose a nível mundial<sup>12</sup>. Tal facto, culminou na regulamentação da prescrição deste grupo de fármacos no sentido de se limitar o consumo<sup>6</sup>. Dados relativos ao período de 2009-2019 indicam que Portugal aumentou significativamente a taxa de consumo de fármacos opioides, sendo em 2019 o 18.º país com maior consumo, equivalente a cerca de 500 miligramas de morfina por 1000 habitantes por dia<sup>6</sup>.

O mecanismo subjacente à dependência de opioides está relacionado à ligação desses fármacos aos receptores opioides cerebrais, após atravessarem a barreira hematoencefálica. Essa interação desencadeia a ativação do sistema de recompensa mesolímbico, resultando na liberação de dopamina, que é responsável pela sensação de prazer<sup>12</sup>. Além dos efeitos adversos mencionados, estes fármacos podem desencadear aumento da sensibilidade à dor, obstipação, náuseas, vômitos, xerostomia, sonolência, tonturas, confusão, sudorese, prurido, diminuição do desejo sexual, energia e força<sup>11</sup>.

#### *Terapêutica farmacológica convencional versus terapêutica guiada por orientações farmacogenómicas*

A terapêutica convencional refere-se ao tratamento tradicionalmente utilizado na prática clínica, com base em diretrizes clínicas gerais e na experiência clínica acumulada ao longo do tempo pelo clínico<sup>13</sup>. Essa abordagem terapêutica é amplamente aceite, e aplicada pelos profissionais de saúde, utilizando medicamentos e doses padronizadas para tratar determinadas condições médicas<sup>14</sup>. Com o crescendo de dados de en-

saios clínicos relativos a medicamentos de uso comum, é expectável que forneça evidências suficientes para apoiar a maioria das decisões no ato de prescrição<sup>14</sup>. Na terapêutica farmacológica convencional, a prescrição de medicamentos é baseada nas características do fármaco (farmacocinética, farmacodinâmica, evidência clínica e custo-benefício) e nas características do doente (idade, sexo, peso, diagnóstico e histórico médico), sendo o fator genético descorado<sup>14</sup>.

A terapêutica guiada por orientações farmacogenómicas é uma abordagem mais recente e personalizada, que tem em consideração o papel que as variações genéticas individuais podem ter nos efeitos dos fármacos, influenciando a sua farmacocinética, ou seja, como o fármaco é absorvido, distribuído, metabolizado ou excretado, ou a sua farmacodinâmica, por exemplo, por modificação do seu alvo de atuação ou modelação de vias biológicas que influenciem os efeitos farmacológicos<sup>15</sup>.

A farmacogenómica surge como uma ferramenta, que proporciona um aumento da segurança do tratamento com recurso a opioides, a redução dos seus efeitos adversos graves através da identificação de medicamentos potencialmente prejudiciais para o genótipo do paciente, e a determinação da dosagem mais apropriada ao indivíduo<sup>8</sup>.

#### *Práticas de prescrição de opioides na atualidade e a relevância da farmacogenómica*

Atualmente, a prescrição de opioides é baseada numa combinação de três fatores: objetivos (por exemplo: função renal e hepática, localização e mecanismo da dor do paciente), subjetivos (como a experiência subjetiva de dor, e elemen-

tos psicossociais) e o histórico clínico do doente (designadamente, comorbidades, exposição anterior a opioides, e história de comportamento aditivo)<sup>16</sup>. Embora a prescrição de opioides deva ser sempre orientada pela resposta clínica, e pelos fatores evidenciados anteriormente, os parâmetros farmacogenómicos (genótipo do paciente e fenótipo associado) fornecerão ao clínico uma confiança adicional no ato de decisão farmacoterapêutica, selecionando o melhor opioide a prescrever, na dosagem mais adequada<sup>16,17,18</sup>. A previsão da resposta analgésica de opioides de um paciente, possibilita o fornecimento da analgesia ideal o mais rapidamente possível, e com a diminuição potenciais de risco de reações adversas<sup>16,17,18</sup>.

Assim, o objetivo da farmacogenómica como ferramenta clínica na terapia com opioides consiste em otimizar o alívio da dor e prevenir a ocorrência de efeitos adversos<sup>19</sup>. Neste cenário, a implementação da farmacogenómica poderá mitigar a necessidade de alternar entre vários opioides potencialmente ineficazes ou intoleráveis, reduzindo o sofrimento do paciente, o tempo do tratamento e os custos de saúde associados<sup>16</sup>.

#### *Variações Genéticas dos Genes CYP2D6, COMT e OPRM1 e sua relevância na Farmacogenómica da terapêutica com opioides*

Os genes, alvo de polimorfismos genéticos, cujas evidências científicas mais demonstraram influenciar a terapêutica com opioides incluem o *CYP2D6*, *COMT* e *OPRM1*. Esses genes são responsáveis por codificar proteínas envolvidas na

metabolização, resposta analgésica e modulação dos efeitos dos opioides.

#### *CYP2D6*

O *CYP2D6* é um gene altamente polimórfico que codifica a enzima *CYP2D6*, que está envolvida na metabolização de até 25% dos fármacos de uso comum na prática clínica, na qual se incluem os opioides<sup>20,21</sup>. As variantes genéticas do *CYP2D6* podem resultar em metabolizadores ultrarrápidos, normais, intermédios ou fracos de opioides, influenciando a eficácia e os efeitos adversos destes medicamentos<sup>21</sup>.

As substâncias ativas codeína, tramadol, oxicodona e hidrocodona são pró-fármacos opioides que requerem conversão hepática pela *CYP2D6* nos seus metabolitos ativos, necessário para exercer o efeito analgésico<sup>22</sup>. Desta forma, indivíduos que apresentam fenótipo metabolizador fraco ou intermédio podem ser deficientes na formação dos metabolitos ativos e, conseqüentemente, não beneficiarem com terapêutica<sup>20</sup>. Por outro lado, em indivíduos metabolizadores ultrarrápidos, pode observar-se um aumento dos efeitos adversos, dado originarem-se concentrações plasmáticas de metabolitos ativos superiores às desejadas<sup>20</sup>.

O referido gene tem sido amplamente documentado em estudos clínicos, e segundo as recomendações da CPIC, existem fortes recomendações para adaptação da dose terapêutica a administrar, caso o doente seja portador de um genótipo associado a fenótipo metabolizador ultrarrápido, rápido ou pobre (Tabela 1)<sup>23</sup>.

Tabela 1 - Fenótipo e respetivo genótipo relativo ao gene *CYP2D6*

Fenótipo	Genótipo
Metabolizador ultrarrápido	* 1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2x-Nc
Metabolizador normal	*1/*10, *1/*41, *1/*9; *10/*41×3; *1/*1, *1/*2; *2×2/*10
Metabolizador intermédio	4/*10; *4/*41, *10/*10; *10/*41; *41/*41, *1/*5
Metabolizador pobre	*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6

Adaptada de Crews *et al.* (2020)<sup>23</sup>.

### COMT

O COMT é o gene que codifica a enzima catecol-O-metiltransferase. Esta enzima é responsável pela metabolização de neurotransmissores como dopamina, adrenalina e noradrenalina, e, consequentemente, regula as concentrações dos neurotransmissores na via de perceção da dor<sup>24</sup>.

Existem vários polimorfismos no gene que codifica esta enzima, contudo a variante mais estudada é o *rs4680 (Val-158Met)*, polimorfismo sinónimo, no qual o aminoácido valina (Val) é substituído pelo aminoácido metionina (Met) na posição 15824. Este polimorfismo de nucleotídeo único, resulta numa enzima COMT com atividade três a quatro vezes inferior à normal, o que confere elevada sensibilidade à dor e uma resposta analgésica favorável ao uso de opioides<sup>16,23</sup>. Indivíduos que sejam portadores da variante requerem menores doses de opioides, enquanto indivíduos portadores do *wild type*, requerem maiores doses para terem efeito analgésico<sup>24</sup>.

No entanto as evidências da literatura

documentadas para este gene não são tão robustas como as do gene anteriores, pelo que as diretrizes da CPIC não evidenciam nenhuma recomendação para a orientação farmacoterapêutica baseada nos polimorfismos conhecidos do referido gene<sup>23,25</sup>.

### OPRM1

O gene *OPRM1* codifica o recetor  $\mu$ , que é o principal alvo dos opioides<sup>26</sup>. Os opioides ligam-se a este recetor presentes no sistema nervoso central e tecidos periféricos, inibindo a transmissão de sinais de dor, o que se traduz no efeito analgésico<sup>23,26</sup>. Contudo, também podem se despoletar efeitos adversos como euforia e dependência.

Este gene é altamente polimórfico, sendo que o polimorfismo mais estudado é o *118 A>G (rs1799971)*<sup>23</sup>. O referido polimorfismo é não sinónimo, e resulta da transição de um nucleótido adenina (A) para um nucleótido guanina (G) na posição 118 do gene<sup>22</sup>. Esta variante genética tem despoletado a realização de vários estudos, uma vez que está associada a diferenças na resposta aos opioides, bem como numa maior suscetibilidade para o desenvolvimento de dependência. Estudos indicam que a presença de pelo menos uma cópia do alelo G está associada a uma resposta reduzida aos opioides e maior propensão à dependência, comparativamente aos indivíduos portadores alelo A no referido polimorfismo<sup>22,27</sup>.

Contudo, segundo as diretrizes da CPIC não existem evidências científicas suficientes que sustentem a existência de recomendações para o gene *OPRM1*, nos fármacos morfina, fentanilo, alfentanilo, buprenorfina, codeína, hidrocodona, hi-

dromorфона, levometadona, metadona, naltrexona, oxicodona, remifentanilo, sufentanilo e tramadol, uma vez que as variantes deste género alteram de forma inconsistente os requisitos de dose, bem como a alteração da dose é tão reduzida que não se coloca clinicamente em prática<sup>23,25</sup>.

No estudo de Vidic *et al.* (2023) realizado após a realização das diretrizes da CPIC, constatou-se que indivíduos com pelo menos um alelo polimórfico *OPRM1* rs1799971 tiveram maior risco de obstipação no primeiro mês de tratamento com tramadol, após cirurgia, comparativamente a indivíduos que não expressavam este polimorfismo<sup>28</sup>. Neste estudo também foram estudados os polimorfismos *MIR23B* 1011784 e *MIR107* rs2296616, uma vez que os microRNAs (miRNAs) podem afetar a expressão do recetor  $\mu$ -opiode, bem como levar à dependência ou tolerância a opioides<sup>28</sup>. Desta forma, a presença do polimorfismo *MIR23B* rs1011784 aumentou o risco de náusea na quarta semana de tratamento com tramadol, e o risco de dor neuropática um ano após a cirurgia<sup>28</sup>. Enquanto, o polimorfismo *MIR107* rs2296616 reduziu o risco de náusea na terceira semana de tratamento e aumentou o risco de dor crónica um ano após a cirurgia. Embora nenhum dos polimorfismos investigados estivesse associado à intensidade da dor aguda após a cirurgia, é sugerida a existência de terapêutica personalizada a fim de melhorar o controlo da dor, bem como reduzir os efeitos adversos<sup>28</sup>.

#### *Desafios e limitações do uso da farmacogenómica na terapia com opioides*

Na terapia com opioides existem vári-

os obstáculos para a implementação da farmacogenómica na prática clínica, nomeadamente, a complexidade da genotipagem do *CYP2D6*, a existência diminuta de estudos que comprovam a relação custo-eficácia da genotipagem do *CYP2D6*, a falta de ensaios clínicos randomizados que demonstrem o benefício da prescrição guiada pelo *CYP2D6*, a indisponibilidade de uma terapia analgésica alternativa eficaz para indivíduos com genótipos de “alto risco”, a falta de evidências de suporte para a maioria das associações existentes de fármacos-gene, a existência escassa de literatura que apoie a adoção clínica da farmacogenómica de outros opioides que não a codeína e o tramadol, e as limitações dos opioides em si (efeitos secundários e predisposição para dependência aditiva)<sup>16,19</sup>.

Outros obstáculos notórios à implementação da farmacogenómica na prática clínica são o conhecimento reduzido sobre farmacogenómica dos médicos prescritores, a falta de incentivos para a realização de testes farmacogenómicos e para a implementação de procedimentos preventivos de efeitos adversos, a inexistência de reembolso financeiro para serviços de medicina ou triagem preventiva, o custo elevado, a acessibilidade reduzida a testes farmacogenómicos e as considerações éticas e de acesso à informação<sup>15</sup>.

#### *Direções futuras e oportunidades para melhorar a terapia com opioides através da farmacogenómica*

A farmacogenómica representa uma abordagem promissora para otimizar a terapia com opioides, permitindo a personalização do tratamento de acordo

com as características genéticas individuais de cada paciente, e minimizando os riscos e efeitos adversos associados ao uso desses medicamentos<sup>17</sup>. Como referido anteriormente, os desafios para incorporar a farmacogenómica na prática clínica de prescrição de opioides incluem a falta de infraestruturas e a confiança limitada do médico na interpretação, aplicação e comunicação dos resultados ao paciente. Para superar estes desafios, a criação de equipas multidisciplinares constituídas por profissionais de saúde, incluindo médicos, enfermeiros e profissionais de farmácia, geneticistas e bioinformáticos, seria fundamental para o desenvolvimento de uma infraestrutura que permitisse a adição dos resultados de testes farmacogenómicos ao histórico clínico do paciente<sup>17</sup>. A criação de abordagens estruturadas para orientar a prescrição (como por exemplo, criação de algoritmos baseados em genótipo) seria igualmente importante para suportar a decisão clínica, alertar os médicos sobre interações medicamentosas significativas no momento da prescrição e fornecer recomendações alternativas<sup>17</sup>. A identificação de novos genes e variações genéticas, a elaboração de estudos clínicos bem projetados, a implementação clínica mais ampla e a identificação de outras terapias alternativas para alívio da dor constituem oportunidades futuras para melhorar a terapia com opioides por meio da farmacogenómica<sup>16</sup>. A realização de mais estudos sobre a aplicação de testes farmacogenómicos na prática de prescrição de opioides, a identificação de outros genes ou outras variantes que contribuam para a resposta terapêutica ou a previsão de reações

adversas, é recomendada<sup>16</sup>.

A farmacogenómica ajudará a individualizar as escolhas de prescrição, mas não substituirá a necessidade de uma compreensão da farmacologia clínica subjacente à seleção do medicamento e regime de tratamento mais apropriados<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

A presença de dor é uma condição limitante à qualidade de vida. Desta forma, medidas que possam ajudar a majorar a resposta à terapêutica, incluindo a utilização de orientações clínicas guiadas por testes farmacogenómicos constituem uma área promissora no direcionamento da terapêutica em inúmeras patologias/grupos de fármacos, designadamente na terapêutica com opioides. Os genes *CYP2D6*, *COMT* e *OPRM1* são dos genes mais estudados neste contexto. Porém apenas o gene *CYP2D6* apresenta fortes recomendações para adaptação da dose terapêutica, no caso de o doente apresentar um genótipo que se afigure com o fenótipo metabolizador ultrarrápido, rápido ou pobre. A diretriz da CPIC, elabora em 2021, ainda se mantém bastante atual, uma vez que os estudos que surgiram, entretanto, não acrescentam uma sólida evidência que justifique a inclusão de outras variantes ou genes.

A farmacogenómica afigura-se como bastante promissora para a prática clínica, e a sua implementação poderá mitigar as limitações associadas à terapêutica baseada na evidência clínica, melhorando a resposta aos opioides, o tempo de tratamento e os custos de saúde associados, desde que ultrapassadas algumas barreiras que poderão limitar a sua aplicação.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Antunes F, Pereira RM, Afonso V, Tinoco R. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Patients in Portuguese Primary Care Units. *Pain Ther.* 2021;10(2):1427-1437. doi:10.1007/S40122-021-00308-2/FIGURES/2
2. IASP. Revised Definition of Pain . International Association for the Study of Pain. Published 2020. Accessed June 1, 2023. <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/?ItemNumber=10475&navItemNumber=643>
3. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and physiology. *Clin Plast Surg.* Published online 2019. doi:10.1016/j.cps.2019.11.001
4. APED. Definições sobre a dor. Associação Portuguesa Para o Estudo da Dor. Accessed June 1, 2023. <https://www.aped-dor.org/index.php/sobre-a-dor/definicoes>
5. Antunes, F., Pereira, R.M., Afonso V *et al.* Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Patients in Portuguese Primary Care Units. *Pain Ther.* Published online 2021:1427-1437. doi:10.1007/s40122-021-00308-2
6. Jayawardana S, Forman R, Johnston-Webber C, et al. Global consumption of prescription opioid analgesics between 2009-2019: a country-level observational study. *EClinicalMedicine.* Published online 2021. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101198
7. CDC. Commonly Used Terms | Opioids. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2021. Accessed June 1, 2023. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/terms.html>
8. P AT, Ma SS, Josea A, Chandrana L, Zachariah SM. Pharmacogenomics: The right drug to the right person. *J Clin Med Res.* 2009;1(4):191-194. doi:10.4021/jocmr2009.08.1255
9. Valentim Maricoto Silva M, Aguilar Abrantes Nogueira G, Valentim Maricoto Silva M, Aguilar Abrantes Nogueira G. Analgésicos opioides disponíveis em Portugal aprovados para dor crónica. *Rev la OFIL .* 2020;30(4):363-364. doi:10.4321/S1699-714X2020000400020
10. Stein C. Opioid receptors. *Annu Rev Med.* 2016;67:433-451. doi:10.1146/annurev-med-062613-093100
11. CDC. Prescription Opioids. Centers for Disease Control and Prevention. Published 2017. Accessed June 2, 2023. <https://www.cdc.gov/opioids/basics/prescribed.html>
12. Balyan R, Hahn D, Huang H, Chidambaran V. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in developing a response to the opioid epidemic. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* Published online 2020. doi:10.1053/j.gastro.2016.08.014.CagY
13. Hamilton WG, Gargiulo JM, Reynolds TR, Parks NL. Prospective randomized study using pharmacogenetics to customize postoperative pain medication following hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2022;37:S76-S81. doi:10.1016/j.arth.2022.02.037
14. Maxwell SRJ. Rational prescribing: The principles of drug selection. *Clin Med (Northfield Il).* 2016;16(5):459-464. doi:10.7861/clinmedicine.16-5-459
15. Relling M V., Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. *Nature.* 2015;526:343-350. doi:10.1038/nature15817

16. Wong AK, Somogyi AA, Rubio J, Philip J. The role of pharmacogenomics in opioid prescribing. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;23:1353-1369. doi:10.1007/s11864-022-01010-x
17. Hockings JK, Pasternak AL, Erwin AL, Mason NT, Eng C, Hicks JK. Pharmacogenomics: An evolving clinical tool for precision medicine. *Cleve Clin J Med.* 2020;87(2):91-99. doi:10.3949/ccjm.87a.19073
18. Chadwick A, Frazier A, Khan TW, Young E. Understanding the psychological, physiological, and genetic factors affecting precision pain medicine: A narrative review. *J Pain Res.* 2021;14:3145-3161. doi:10.2147/JPR.S320863
19. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of opioid pharmacogenetics and considerations for pain management. *Pharmacotherapy.* 2017;37(9):1105-1121. doi:10.1002/phar.1986
20. PHARMGKB. Very Important Pharmacogene: CYP2D6. Published 2022. Accessed June 2, 2023. <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166170264>
21. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A review of the important role of CYP2D6 in pharmacogenomics. *Genes (Basel).* Published online 2020. doi:10.3390/genes11111295
22. Rúaño G, Kost JA. Fundamental considerations for genetically-guided pain management with opioids based on CYP2D6 and OPRM1 polymorphisms. *Pain Physician.* 2018;21(6):E611-E621. doi:10.36076/ppj.2018.6.e611
23. 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.* Published online 2020:888-896. doi:10.1002/cpt.2149
24. Sadhasivam S, Chidambaran V. Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. *Pharmacogenomics.* 2012;13(15):1719-1740. doi:10.2217/pgs.12.152
25. Crews KR, Monte AA, Huddart R, *et al.* Supplemental material Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for cytochrome P450-2C19. *Clin Pharmacol Ther.*
26. Snyder B. Revisiting old friends: Update on opioid pharmacology. *Aust Prescr.* 2014;37(2):56-60. doi:10.18773/austprescr.2014.021
27. Bauer IE, Soares JC, Nielsen DA. The role of opioidergic genes in the treatment outcome of drug addiction pharmacotherapy: A systematic review. *Am J Addict.* Published online 2015:15-23. doi:10.1111/ajad.12172
28. Vidic Z, Goricar K, Strazisar B, Basic N, Dolzan V. Association of OPRM1, MIR23B, and MIR107 genetic variability with acute pain, chronic pain and adverse effects after postoperative tramadol and paracetamol treatment in breast cancer. *Radiol Oncol.* 2023;57(1):111-120. doi:10.2478/raon-2023-0003