

INTERFERÊNCIAS NO EFEITO FARMACOLÓGICO MEDIADAS PELAS BIOTRANSFORMAÇÕES DOS CITOCROMOS P450

Anderson José Gonzaga Lemos¹, Emilia Jacinto Trindade²

Os citocromos P450 são heme-proteínas envolvidas nas biotransformações de vários compostos de origem endógena e exógena. Biologicamente estas enzimas promovem a modificação química de várias moléculas exógenas lipofílicas, que após isso se tornam mais solúveis e de fácil excreção pelo organismo humano. Porém uma conseqüência é que muitas moléculas, após sofrerem estas modificações (biotransformação), tornam-se muito reativas, podendo causar danos teciduais, além disso, como alguns xenobióticos têm a capacidade de induzir ou inibir a produção de certos citocromos P450, a exposição ou a utilização simultânea de múltiplas drogas na terapêutica podem ter várias conseqüências, como a perda total ou parcial do efeito farmacológico desejado e danos teciduais no parênquima hepático justificado pelo fato de ser o tecido onde estão presentes os principais citocromos processadores de xenobióticos e por ser um dos locais mais ativos de biotransformação farmacológica. Assim, este artigo aborda de uma forma geral o papel biológico dos citocromos P450 nas biotransformações de xenobióticos com foco nas interferências e mecanismos da atividade destas enzimas no que se refere às interações droga-droga causadas por conseqüência da atuação deste sistema enzimático sobre estas.

Palavras-Chave: Citocromo P450. Biotransformação. Xenobiótico. Fármaco. Indução.

The cytochromes P450 are heme-proteins involved in the biotransformation of various compounds of endogenous and exogenous origin. Biologically these enzymes promote the chemical modification of various exogenous lipophilic molecules which after this, it becomes more soluble and easier excreted by the human body. However, a consequence is that many molecules after they undergo modifications (biotransformation), become highly reactive and can cause tissue damage, in addition, as some xenobiotics and have the ability to induce or inhibit the production of certain cytochrome P450, the exposure or the simultaneous use of multiple drugs in therapy can have various consequences, such as total or partial loss of the desired pharmacological effect and tissue damage in the liver parenchyma justified by the fact that the tissue where there are major cytochromes processors xenobiotics and for being one of the most active sites of drug biotransformation. Thus, this paper discusses in general the biological role of cytochromes P450 in the biotransformation of xenobiotics with a focus on mechanisms of interference and activity of these enzymes in relation to drug-drug interactions caused as a consequence of the action of this enzyme system on these.

Keywords: Cytochrome P450. Biotransformation. Xenobiotic. Drug. Induction.

¹ Biomédico, Analista Clínico, Mestrando em Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia - UFU; Av. João Naves de Ávila, 2121; Campus Santa Mônica - Bloco 3O ; CEP: 38.400-902, Caixa Postal 593, Uberlândia-MG. E-mail: bioander1986@hotmail.com.

² Farmacêutica Bioquímica, Especialista em Toxicologia, Professora do Centro Universitário Luterano de Palmas - CEULP/ULBRA; Av. Teotônio Segurado, 1501 Sul; CEP: 77.000-000; Palmas -TO. E-mail: emilijacinto@ceulp.edu.br.

1. INTRODUÇÃO

O organismo humano é constituído macroscopicamente por um conjunto de sistemas altamente adaptado, estruturado em diferentes níveis de organização de forma que a totalidade do sistema está sempre a desempenhar atividades vitais, responsáveis pela manutenção da vida. Entretanto, para garantir a funcionalidade deste sistema, são necessários controles rigorosos e regulações precisas em todos os níveis de organização. Assim, o corpo deve permanecer em um estado de constância funcional, ideal para a vida e manutenção das funções vitais. A este estado de constância interna dá-se o nome de homeostasia (GUYTON, 2002).

Geralmente, disfunções ou interferências homeostáticas são causadas por diversos fatores e são expressos por processos patológicos dos mais variados quadros, sendo alguns destes facilmente detectáveis, enquanto outros permanecem de forma subclínica. Todo distúrbio homeostático reflete uma desordem que ocorre a nível molecular (CONTRAN, 2000; LEHNINGER, NELSON, COX 2006).

Como unidade funcional dos seres vivos, a célula está a todo o momento desempenhando inúmeras atividades que envolvem processos químicos complexos, como a síntese e a degradação de moléculas. A somatória destes processos bioquímicos (degradação e síntese) constitui-se o que se chama de **metabolismo**. (LEHNINGER, 2006; De ROBERTIS, 2001; JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1995).

Nos seres humanos o metabolismo é passível de sofrer interferências diretas ou indiretas pela administração passiva ou ativa de compostos químicos capazes de causar alterações fisiológicas benéficas ao organismo (efeito farmacológico) ou em outras vezes, causando danos ou distúrbios funcionais (efeito tóxico). Estes compostos de origem exógena são denominados genericamente xenobióticos (XENO= estranho; BIOS= vida). Neste grupo são incluídas substâncias das mais variadas naturezas, como agentes terapêuticos, produtos químicos utilizados no trabalho, aditivos alimentares ou subprodutos industriais que podem ser ingeridos,

inalados ou absorvidos pela pele (THOMAS 2002, DEVLIN 2002).

Como a maioria desses compostos são lipofílicos, ou seja, insolúveis em água, tem-se a necessidade de convertê-los em espécies químicas hidrossolúveis para que assim possam seguir as vias de excreção. Para isso, existe um sistema enzimático altamente especializado que inclui uma ampla família de proteínas chamadas Citocromos P450. Estas enzimas estão diretamente envolvidas na conversão de compostos insolúveis como fármacos ou outras moléculas em substâncias hidrossolúveis, facilitando assim sua excreção por via urinária, bile, suor, leite ou saliva. Como a solubilização envolve modificações químicas na molécula, uma consequência da biotransformação de xenobióticos é a ativação ou inativação de agentes terapêuticos, aumentando ou diminuindo sua eficácia, bem com a conversão de moléculas inertes em espécies químicas altamente reativas que podem causar dano celular/tecidual indesejado (DEVLIN, 2002; THOMAS, 2002; GOODMAN & GILMAR, 1992).

2. METABOLISMO HUMANO - VISÃO GERAL

O organismo humano é constituído por um conjunto de sistemas responsáveis pela manutenção e regulação da vida. Esse sistema é formado pela integração de várias estruturas funcionais que atuam de forma harmoniosa, ou interconectada, onde a célula, em essência, é a unidade constitutiva básica desse sistema. Para que as funções vitais inerentes a um organismo vivo sejam mantidas, a célula desempenha uma grande variedade de atividades, que na sua maioria envolvem processos bioquímicos dos mais variados graus de complexidade. Desse modo, o ambiente intracelular constitui um meio onde a cada instante ocorrem milhares de transformações químicas, onde alguns destes processos bioquímicos envolvem a degradação de moléculas em unidades mais simples, que podem ou não serem utilizadas na síntese de outros componentes celulares (GUYTON, 2002; LEHNINGER, 2006; DEVLIN, 2002; STRYER, 1996).

Assim, enquanto algumas moléculas estão sendo degradadas, outras estão sendo ativamente sintetizadas no meio celular. A estes processos bioquímicos de natureza degradatória e biossintética denomina-se **catabolismo** e **anabolismo** respectivamente, e a somatória destes como dito anteriormente constitui o que se chama de metabolismo celular. A conservação e manutenção do organismo humano em um estado favorável à vida são conseguidas pelo estabelecimento de rigorosos controles, alguns destes muito sensíveis, respondendo às mínimas variações, de modo a conservar a funcionalidade ideal do sistema biológico (GUYTON, 2002; STRYER, 1996).

3. DESAJUSTES HOMEOSTÁTICOS E O ESTABELECIMENTO DE PROCESSOS PATOLÓGICOS

No organismo humano é estabelecida em condições normais uma constância relativa, tanto a nível molecular como em nível fisiológico, chamada de homeostasia. Embora elegantemente regulado, o sistema biológico é passível de sofrer desequilíbrios ou interferências, levando a um “desajuste homeostático” que freqüentemente são tidos como **processos patológicos**, ou seja, uma doença ou enfermidade. (GUYTON, 2002; CONTRAN, 2000).

Diversos fatores podem originar distúrbios homeostáticos/doença, como por exemplo, uma infecção por bactérias ou fungos que produzem toxinas ou desencadeiam uma resposta exacerbada do sistema imunitário. Outras vezes a doença em si pode ter gênese fisiológica, como é o caso do diabetes, um defeito no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, que causa várias consequências ao organismo (CONTRAN, 2000).

De qualquer forma, quando um indivíduo se encontra acometido por algum tipo de enfermidade, é comum que na terapêutica se utilizem de xenobióticos cujos efeitos são benéficos ao estado do mesmo. Estes xenobióticos são conhecidos por **fármacos**. Segundo Thomas (2002) os fármacos são definidos como “substâncias usadas para impedir ou curar doenças”.

4. ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

A atividade de um fármaco é o seu efeito farmacológico sobre o indivíduo, como exemplos podem ser citados a ação analgésica do paracetamol e da aspirina, e o efeito beta bloqueador do propranolol. Como os fármacos agem interferindo em processos bioquímicos a utilização de nenhum destes é inteiramente segura. Acredita-se que a ação desencadeada pelos fármacos sobre o organismo humano é devido a sua interação com diversas enzimas, receptores protéicos e outras moléculas encontradas nos sistemas biológicos, o sítio de ação é determinada pela especificidade da droga, que por sua vez é determinada pelas características químicas da droga em questão (THOMAS, 2002; GOODMAN & GILMAR, 1992).

Quando um fármaco se liga a um ou mais sítios de uma proteína enzimática, geralmente tem-se um efeito inibitório, ou seja, há um impedimento da atividade biológica da enzima, por exemplo, o ácido acetilsalicílico atua sobre a enzima cicloxigenas II promovendo a acetilação de uma hidroxila de um resíduo específico de serina causando impedimento da operação da molécula, o que conseqüentemente tem efeitos analgésicos, antipiréticos e antiinflamatórios. Geralmente o efeito terapêutico de um fármaco depende da estabilidade do complexo formado entre fármaco e enzima, bem como a porção dos sítios catalíticos e alostéricos que são ocupados pelo fármaco. Quanto mais intensa for a ligação do fármaco à enzima e quanto maior o número de sítios ocupados, maior será a probabilidade de que o fármaco seja eficaz como inibidor da ação da enzima (THOMAS, 2002).

Outro mecanismo de ação farmacológica se faz pela interação/ligação em sítios localizados em receptores ou em regiões próximas destes. Isso conseqüentemente, pode causar um efeito ativador ou inibitório deste receptor, como por exemplo, impedindo a associação do ligante normal deste receptor. Em ambos os casos essas ações podem ter como conseqüência uma resposta fisiológica que eventualmente pode levar a um efeito terapêutico, considerando-se o tipo de disfunção ou desequilíbrio homeostático estabelecido no organismo do indivíduo. Neste caso a eficiência é dependente da estabilidade fármaco-receptor semelhantemente ao que se

ocorre na interação fármaco - enzima (THOMAS, 2002).

A atividade de um fármaco está diretamente relacionada à sua concentração no meio aquoso em contato com o sítio alvo da ação, seja ele um receptor ou uma proteína com atividade enzimática. Diversos fatores podem afetar a concentração de uma droga em um sistema biológico. Para fins didáticos, foram classificadas duas fases, utilizadas como parâmetros até a obtenção do efeito desejado de uma droga, a **fase farmacocinética** e a **fase farmacodinâmica** de ação farmacológica. A fase farmacocinética visa estudar os parâmetros que controlam o tráfego do fármaco desde seu ponto de administração até o seu local de ação (THOMAS, 2002; GOODMAN & GILMAR, 1992).

A forma pela qual um fármaco é administrado é conhecida como **formulação** ou **apresentação**. As formulações podem ser subdivididas de acordo com a sua natureza física, em líquidas, semi-sólidas e sólidas. Quando as drogas são administradas, geralmente faz-se para uso tópico ou sistêmico, onde podem ser utilizadas múltiplas vias de administração, classificadas como parental ou entérica. As que evitam o trato gastrointestinal são as vias parenterais, onde o método mais comum é a aplicação intramuscular. Entretanto algumas outras vias parenterais são a ingestão intravenosa, a ingestão subcutânea e sistêmica de liberação transdérmica. Aerossóis nasais e inaladores também são vias parenterais. A via entérica é aquela na qual os fármacos são absorvidos a partir do tubo digestivo pelas vias retais ou sublinguais. Em ambas as vias gerais de administração, parenteral ou entérica, um fármaco somente será ativo se uma concentração adequada atingir a área alvo do corpo durante o período de tempo que permite que o efeito terapêutico desejado seja conseguido. (THOMAS, 2002)

5. BIOTRANSFORMAÇÃO DOS FÁRMACOS; REAÇÕES DA FASE I E II.

As reações químicas responsáveis pelas conversões dos fármacos em outros produtos dentro do corpo, antes e depois que atingiram seu sítio de ação, são chamadas biotransformações. Esses processos químicos são enzimaticamente

catalisados e desse modo podem ser influenciados por parâmetros cinéticos de Michaelis - Menten, ou seja, concentração do substrato, pH e temperatura. A quantidade que atinge seu alvo é dependente da quantidade incorporada pelos outros tecidos e da quantidade do fármaco metabolizada antes que esse atinja seu sítio de ação (THOMAS, 2002).

As reações metabólicas do processamento de fármacos são classificadas como: reações de fase I (via assintética) e as reações da fase II (via sintética). Normalmente essas reações têm por objetivo a conversão da molécula do fármaco em metabólitos mais hidrossolúveis, que são mais facilmente excretados do que a molécula original. Nas reações de fase I o aumento da hidrosolubilidade se faz pela incorporação de grupos químicos polares, tais como, hidroxila (OH), e carboxila (COOH). Esses grupamentos caracterizam-se por apresentarem uma distribuição desigual de elétrons em suas ligações interatômicas que acarreta uma carga real ou parcial na molécula, permitindo assim sua interação com a molécula de água (SOLOMONS, 2005).

Além da incorporação de grupos polares nas reações assintéticas, pode-se haver o desmascaramento de grupos polares por hidrólise (clivagem heterolítica). Nas reações da fase II ocorre a combinação do fármaco com um composto orgânico que juntos formam um produto altamente polar chamado conjugado. Um exemplo é o metabolismo dos ácidos carboxílicos aromáticos, que são conjugados com o aminoácido glicina, formando um conjugado hipúrico facilmente excretado pelos rins. (THOMAS, 2002; SANTIAGO, 2002).

6. FATORES BIOLÓGICOS QUE AFETAM O METABOLISMO DOS FÁRMACOS

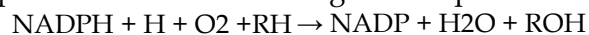
As variações nas condições fisiológicas de um organismo em um dado momento, bem como as diferenças metabólicas intra-espécies são responsáveis pelas diferenças pessoais concernentes ao metabolismo de fármacos. As variações genéticas são em primeira instância, o principal determinante das variações nas metabolizações de fármacos, uma vez que as

diferenças na expressão e inibição de certos genes alteram a concentração das enzimas. Além disso, certos fatores como o sexo e a idade que por sua vez são pré-determinados pelo genótipo também são cruciais. Geralmente a capacidade de metabolizar fármacos é menor em pessoas muito jovens e nos idosos (abaixo de 5 e acima de 60 anos aproximadamente). Nos fetos e em neonatos muitas vias metabólicas ainda não estão ativas devido o fato de que as enzimas desses processos não foram ainda produzidas em quantidade suficientes, por exemplo, bebês prematuros possuem pouca enzima glicuroniltransferase e por isso não se deve usar cloranfenicol em recém-natos prematuros. Nos idosos geralmente há uma diminuição da capacidade de metabolizar e eliminar o fármaco e seus metabólitos. O sexo também determina certa variabilidade no que se refere ao processamento dos fármacos. Embora as vias metabólicas de indivíduos de sexo opostos sejam similares, existem certas diferenças na expressão de certos genes, o que conseqüentemente influencia as concentrações de enzimas metabolizadoras nestes indivíduos. Um exemplo clássico é a baixa expressão da álcool desidrogenase em mulheres, o que acarreta uma metabolização mais lenta, potencializando os efeitos do etanol (THOMAS, 2002).

7. BIOTRANSFORMAÇÃO DE DROGAS PELO CITOCROMOS P450

Os citocromos P450 (P450 ou CYP) são uma família de enzimas pertencente ao grupo das hemes-proteína que estão presentes primariamente ancorados na bicamada lipídica do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos e que participam da metabolização de drogas, esteróides e carcinógenos. Por conseguinte o fígado é o principal local de biotransformação farmacológica no organismo humano, por conter os principais citocromos processadores de xenobióticos. Estas famílias de enzimas além de serem encontradas em seres humanos estão presentes em bactérias, fungos, insetos e peixes. A função biológica destas enzimas é a de promover a monoxigenação de uma grande variedade de compostos químicos estruturalmente diversos (BIBI, 2008 *apud* GUENGERICH, 1992; DEVLIN, 2002; GALLI & FEIJOO, 2002; NUÑEZ, 1999, SANTIAGO, 2003).

As moléculas sobre as quais essas enzimas atuam podem ser de origem endógena como ácidos graxos, colesterol e hormônios esteróides, bem como compostos exógenos como drogas, pesticidas, aditivos de alimentos e outros compostos químicos que são inalados, ingeridos ou absorvidos pela camada epidérmica da pele. A atividade dos citocromos P450 referente aos xenobióticos tem por objetivo facilitar a excreção destes compostos pela inserção de um átomo do oxigênio molecular, porém uma conseqüência dessa modificação química é: a) Ativação ou inativação de agentes terapêuticos, b) Conversão de produtos químicos em moléculas de extrema reatividade que podem formar aductos em estruturas supramoleculares e (ou) causar danos celulares indesejáveis, c) Indução ou inibição enzimática que altera a metabolização das drogas resultando conseqüentemente em efeitos adversos bem como a interação droga-droga. (DEVLIN, 2002; GALLI & FEIJOO, 2002). A reação geral de oxidação catalisada pelo citocromo P450 pode ser representada conforme o seguinte esquema:



Onde, RH representa um substrato oxidável (droga), e ROH é o metabólito hidroxilado, cuja reação final é sempre catalisada por uma enzima P450. O sistema microssomal dos citocromos P450 são metabolizadores de uma ampla variedade de compostos caracteristicamente lipofílicos, de origem endógena ou exógena. O processamento químico efetuado por essas enzimas envolve hidroxilação de um átomo de carbono de um grupo metil, hidroxilação de um carbono metileno de um hidrocarboneto alcano, hidroxilação de um anel aromático para produzir um fenol, bem como a adição de um átomo de oxigênio em uma ligação dupla para formar um epóxido. Também podem promover reações de desalquilação onde o grupo alquila ligado a átomos de oxigênio, enxofre ou nitrogênio são removidos. Oxidação de átomos de nitrogênio, enxofre e fósforo e desalogenização também são catalisadas por essas formas de enzimas. (BIBI, 2008 *apud* NELSON, 1993; SANTIAGO, 2003)

7.1. Classificação das Enzimas P450

O termo citocromos P450 se refere ao fato de que quando estão reduzidos, o monóxido de carbono (CO) se liga a estas enzimas e produz um espectro de absorção característico que apresentam um pico de aproximadamente 450 nm, ou seja, a designação P450 refere-se ao pigmento com absorbância em 450 nm. Ao se designar os citocromos utiliza-se geralmente escrita arábica após "CYP". Este número representa a família do citocromo, seguida por uma letra maiúscula que representa a subfamília e um segundo número terminal que se refere à forma individual da enzima com base nas suas seqüências diferencias de aminoácidos. Em homens, sabe-se que existem cerca de 30 enzimas CYP que estão envolvidas na metabolização de drogas cujas enzimas estão distribuídas nas famílias 1 a 4. (DEVLIN, 2002).

Estima-se que 90% das drogas oxidadas são processadas pelas enzimas CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Em termos de atividade funcional no organismo humano o CYP 3A4 e CYP 2D6 são as isoenzimas de maior relevância quantitativa. O CYP 3A4 é o principal P450 que metaboliza drogas no homem. É encontrado no trato gastrointestinal e no fígado e é responsável pela baixa biodisponibilidade de muitas drogas (DEVLIN, 2002).

Devido o fato dos citocromos P450 apresentarem uma ampla variabilidade no que se refere aos seus substratos, um composto pode ser metabolizado por mais de uma isoforma de citocromo P450. (BIBI, 2008 *apud* BERTILSSON, 1992).

8. EFEITO DOS CITOCROMOS P450 SOBRE A ATIVIDADE DOS FÁRMACOS

A metabolização de drogas pelos citocromos faz-se mecanisticamente pela inserção de 1 átomo proveniente do oxigênio molecular (monoxigenação) na molécula do fármaco com o objetivo de hidrossolubilizar o composto para facilitar sua excreção. A reação é iniciada quando o substrato se liga ao ferro heme da enzima. Isso leva a uma alteração conformacional na enzima que conseqüentemente leva a um aumento no

potencial de redução permitindo assim que esta seja reduzida pelo recebimento inicial de um elétron em sua molécula. (DEVLIN, 2002).

Elétrons não podem ser transferidos quando o substrato se encontra ausente porque o potencial de redução é termodinamicamente desfavorável. O recebimento deste elétron faz com que o íon férrico do grupo heme seja reduzido para íon ferroso, o que permite a fixação do oxigênio molecular, facilitando a transferência de um segundo elétron. O recebimento de um segundo elétron leva a ativação do oxigênio molecular, este se cliva, permitindo assim que um átomo de oxigênio seja inserido no substrato, e o outro se combine com prótons e dois elétrons para formar água. Os dois elétrons requeridos pela enzima para a reação de monoxigenação são doados pela coenzima Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato em seu estado reduzido (NADPH) conforme figura1.

Embora o processo de biotransformação tenha por função facilitar a excreção de compostos lipofílicos, muitas vezes esse processamento traz certos efeitos à molécula referida já que houve uma modificação química na estrutura desta, que podem eventualmente levar a sérias consequências biológicas relevantes, sendo: inativação, ou ativação de drogas, formação de metabólito tóxico, e alterações no padrão de indução de enzimas que podem ter impacto na metabolização de outras drogas. (DEVLIN, 2002; GALLI & FEIJOO, 2002).

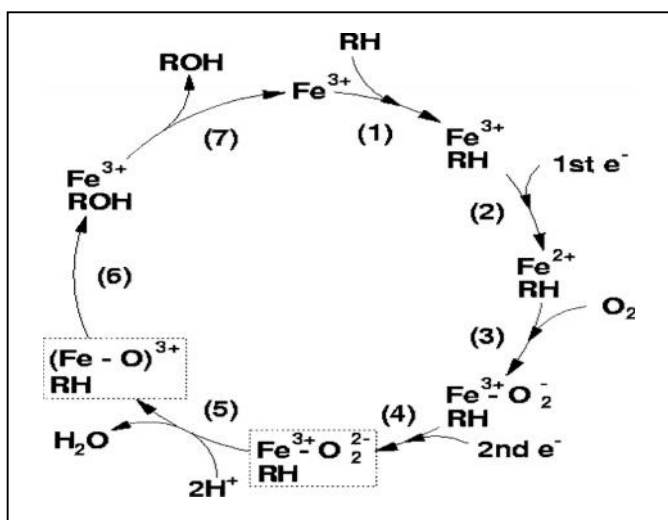


Figura 1. Ciclo Funcional do Citocromo P450

Na inativação, a forma ativa de uma droga é convertida em uma forma inativa, o que pode diminuir os efeitos danosos em potencial. Por exemplo, o diazepam é metabolizado em oxazepam biologicamente inativo, que posteriormente passa por metabolização de fase II com ácido glicurônico antes de ser eliminado. Porém, quando a inativação é feita de forma exacerbada pelo metabolismo aumentado decorrente de efeitos indutivos desencadeado por outras drogas, o fármaco pode não desempenhar seus efeitos de forma efetiva, já que a quantidade de droga ativa pode não estar em quantidade suficiente para desencadear seus efeitos terapêuticos. Outras drogas são biologicamente inativas (pró-farmacos), e após serem metabolizadas por um citocromo P450 tornam-se biologicamente ativas (THOMAS, 2002; DEVLIN, 2002).

A droga terfenadina, um antagonista de receptor de histamina, torna-se farmacologicamente ativa somente após hidroxilação sequencial por CYP 3A4. Além da ativação ou inativação de xenobióticos, a monoxigenação por esse sistema enzimático pode resultar na formação de metabólitos tóxicos de enorme reatividade. O benzo [a] pireno é um carcinógeno relativamente fraco produzido pela queima de carvão e combustão de produtos presentes no tabaco que após ser metabolizado por CPYs 1A1, 1A2 e 1B1 gera o benzo [a] pireno-7,8-di-hidroxiol-9,10-epóxido, um carcinógeno muito mais potente. Como esse composto pode interagir com o gene p53, este tem efeito carcinogênico no homem. Assim, as atividades de monoxigenase dos CYP, além de interferir no efeito farmacológico de alguns compostos podem causar danos celulares pela formação de moléculas altamente reativas (DEVLIN, 2002).

9. POLIMORFISMO GENÉTICO NA BIO-TRANSFORMAÇÃO DE DROGAS

Além do efeito indutor de diversos compostos exógenos como drogas, aditivos de alimentos que eventualmente podem alterar o padrão de expressão dos genes codificadores de enzimas citocromo P450 hepáticas e extra-hepáticas, os indivíduos podem vir a ter diferenças em suas taxas de metabolização de drogas específicas devido ao fato de seus genes de

CYP apresentarem diferenças individuais em sua sequência de desoxirribonucleotídeos, o que é chamado polimorfismo. (DEVLIN, 2002; SANTIAGO, 2002).

Sabe-se que esta diferença nas sequências de DNA é encontrada em aproximadamente 1% da população, e são essas diferenças genéticas que determinam a individualidade na biotransformação das drogas (DEVLIN, 2002; KVITKO, 2004).

Geralmente essas variações estão presentes em grupos étnicos específicos, sendo frequentes os efeitos adversos a certas drogas. Muitas das pessoas originárias da Arábia Saudita e da Etiópia apresentam uma alta expressão de CYP 2D6, uma isoforma biotransformadora de uma variedade de drogas, inativando seus efeitos. Com base neste conhecimento, a população pode ser dividida em dois grupos: “metabolizadores intensivos” e “metabolizadores ruins”, dependendo dos níveis de expressão de CYP 2D6. Se uma droga em particular necessariamente é eliminada após hidrosolubilização por esse sistema, os metabolizadores ruins podem ter auto risco de reações adversas a múltiplas drogas. (DEVLIN, 2002; GALLI & FEIJOO, 2002; KOIFMAN, 2007, REILLY *et al.*, 2008; LASHA *et al.*, 2008; KVITKO, 2004).

10. INDUÇÃO DOS CITOCROMOS P450 E INTERAÇÕES DROGA-DROGA

A indução de citocromos P450 específicos pode diminuir os efeitos terapêuticos das drogas porque o aumento nos níveis hepáticos de P450 exarcebam a taxa de metabolismo e, portanto, inativação e/ou excreção de drogas (SANTIAGO, 2002; DEVLIN, 2002).

Os níveis e a atividade das enzimas desse sistema em uma pessoa influenciarão o efeito de uma droga sobre o sistema orgânico. Dessa forma, compostos indutores ou inibidores da atividade P450 ou polimorfismo de seus genes estruturais podem produzir efeitos inesperados. Ao se alterar o metabolismo de uma droga em particular pode-se causar efeitos inesperados e adversos que é de grande relevância em indivíduos que utilizam uma combinação múltipla de drogas. (DEVLIN, 2002; SANTIAGO, 2002).

Existem drogas que são primariamente dependentes da biotransformação por CYP, assim a inibição de formas específicas desse sistema enzimático poderá levar ao acúmulo da droga-substrato até atingir concentrações potencialmente tóxicas. Quando ocorre indução do sistema microsomal do citocromo P450 pode haver uma supermetabolização levando a subconcentrações ineficientes no que se refere à efetividade farmacológica. (DEVLIN, 2002; SANTIAGO, 2002; FINN & HENDERSON, 2009; ROBOTOM, 2003).

Denomina-se interação droga-droga aos efeitos indesejados causados pela indução ou inibição dos citocromos P450. Se essas drogas indutoras ou inibidoras forem administradas com outras drogas que são normalmente metabolizadas por essas enzimas, o tempo de vida destas será alterado. Muitas vezes, essas drogas, ao afetarem sistemas críticos levam a resultados fatais. Quando há formação de moléculas reativas, estas por sua vez podem levar a formação de aductos que danificam proteínas hepáticas e causam hepatite quando o sistema imune responde a essas proteínas anormais. (DEVLIN, 2002). O numero de pacientes que sofrem reações devido a interações medicamentosas é grande. Principalmente quando se utiliza uma combinação de fármacos (DEVLIN, 2002; REILLY & YOST, 2008; CRUCIOL & THOMPSON, 2006; ROBOTOM, 2003).

Os mecanismos de indução dos citocromos P450 estão regulados a nível transcricional ou pós-transcricional. Não existe possibilidade de prever o modo de indução baseado no composto indutor. Algumas moléculas exógenas causam a indução/inibição pela interação com receptores citosólicos específicos. Um dos mais estudados é o receptor de arilhidrocarboneto (Ah), que ao interagir com alguns compostos é transferido para dentro do núcleo celular por um translocador causando alterações em nível de expressão nas sequências desoxirribonucleotídicas de segmentos específicos da molécula de DNA (DEVLIN, 2002).

10.1 Acetaminofeno (paracetamol)

O acetaminofeno é uma das medicações mais utilizadas como analgésico e antipirético, é disponibilizada isolada ou como componente de mais de 100 medicações comercializadas sem receita médica (DEVLIN, 2002).

A biotransformação desta droga é feita pela CYP 2E1 (dimetilnitrozamina-N-desmetilase). Esta forma de CYP P450 é responsável pelo metabolismo de moléculas orgânicas, incluindo alcoóis, halogênios, e alguns agentes anestésicos (BIBI, 2008; CONTRAN, 2000).

Um indutor desta forma de enzima é o etanol. Por conseguinte a ingestão de álcool em um período de 6 a 7 horas causa um aumento de 22% no metabolismo do acetaminofeno. Quando a ingestão deste se faz concomitantemente ou logo após o uso de bebidas alcoólicas, a atividade do paracetamol é retardada porque o etanol assim como acetaminofeno, é um substrato para CYP 2E1 e conseqüentemente compete pela ligação no sítio ativo da enzima (DEVLIN, 2002; SISAMÓN, 2003).

Normalmente o acetaminofeno é metabolizado primariamente por reações da fase II, por vias de glucuronidação e sulfatação levando a formação de conjugados polares, inativos, que são excretados facilmente pelo sistema urinário e demais vias de excreção farmacológica. Como os níveis de CYP 2E1 são baixos em comparação com outras formas de P450 a metabolização do paracetamol é feita primariamente pela conjugação das reações assintéticas da fase II (SISAMÓN, 2003; DEVLIN, 2002; MARCOLIN, 2004; KISZKA & BUSZEWICZ, 2008).

Assim, no consumo crônico de etanol, CYP 2E1 está ou é induzido em maiores quantidades, assim o paracetamol é metabolizado em maior intensidade levando a um aumento na produção de seu metabólito tóxico, o composto N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQ1), um composto muito reativo que pode se conjugar com estruturas protéicas causando estresse oxidativo e toxicidade. (DEVLIN, 2002; NUÑEZ, 1999; SISAMÓN, 2003).

10.2 Omeprazol

O omeprazol é um fármaco utilizado no tratamento de úlcera gástrica devido sua atividade inibidora na bomba de prótons gástrica. (BIBI, 2008; *apud* UNGE, 1997). A sua biotransformação é feita primariamente pela CYP 2C19 e CYP 3A4 que os convertem nos metabólitos hidroximeprazol e sulfona de omeprazol respectivamente. Estudo tem demonstrado que o

omeprazol reduz a excreção plasmática e prolonga a meia vida das drogas fenitoina e diazepam, não afetando aparentemente o volume e a distribuição, bem como as ligações destes às proteínas plasmáticas. Resultados de estudos farmacocinéticos demonstraram que o omeprazol é um inibidor competitivo do CYP 2C19, assim sendo, o omeprazol interfere na eliminação de outras drogas por inibir a função de oxidases no fígado humano (BIBI, 2008).

10.3 Rifampicina

Rifampicina é uma droga bactericida utilizada no tratamento da tuberculose. Este fármaco possui uma alta atividade de indução hepática referente ao metabolismo das drogas pelo P450. Consequentemente, o efeito farmacológico de algumas drogas específicas se encontra reduzido devido à acelerada metabolização destas drogas. Terapeuticamente isso poderia ser um problema quando se faz necessária a combinação de drogas. Rifampicina induz CYP 3A4 e CYP 2C9 que são metabolizadoras de ciclosporina, diazepam e esteróides alterando consideravelmente a meia vida destes fármacos, determinando subefetividade farmacológica (BIBI, 2008).

10.4. Terfenadina

Terfenadina é o primeiro anti-histamínico H1 não sedativo. Esta é rapidamente oxidada pelo CYP 3A4 em dois metabólitos: aciclinol e um álcool derivado da oxidação de um grupo t-butilmetil. O álcool posteriormente é oxidado para um ácido carboxílico pelo CYP 3A4 ou desidrogenase. Este ácido carboxílico então se liga a um receptor histamínico H1, onde alivia sintomas alérgicos. A oxidação da terfenadina pelo CYP 3A4 pode ser inibido fortemente pelos antifúngicos azólicos ou agentes antimicrobianos como o cetoconazol e eritromicina. Alguns Experimentos foram realizados em seis voluntários sadios por Honing (1993) em 4 homens e 2 mulheres, com idades entre 42 e 35 anos. Foi administrado terfenadina em doses de 60 mg continuamente por 7 dias entre intervalos de 12 horas, ao mesmo tempo em que se administrava concomitantemente doses orais de cetoconazol (200mg/12hrs). Farmacocineticamente foram obtidos perfis para firmar o estado de terfenadina

administrada sozinho ou após a adição de cetoconazol. A partir disso, foram obtidos eletrocardiogramas após uma semana, tendo terfenadina sozinha, e após adição de cetoconazol regime (BIBI, 2008).

Concentração séricas de terfenadina e seus metabólitos ácidos resultaram em intervalos QT corretos. Sempre subjetivos a uma detecção de níveis de terfenadina não metabolizados após a adição de cetoconazol associado com o prolongamento QT. Somente dois das seis pessoas foram submetidos ao tratamento completo da coadministração de cetoconazol. Quatro das pessoas foram submetidos a um reduzido período de cetoconazol por causa das anormalidades na repolarização no eletrocardiograma. Foram observadas reduções significativas do metabólito ácido da terfenadina durante a administração de cetoconazol. Portanto, concentrações de terfenadina se elevaram no sangue pelo uso concomitante de cetoconazol. Altos níveis de terfenadina no sangue estão associados a vários problemas cardíacos, incluindo disritmias e anormalidades nos ritmos ventriculares. Assim a co-administração de fármacos que alteram a atividade de citocromos específicos podem causar sérias consequências ao indivíduo (BIBI, 2008).

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como as biotransformações mediadas pelos Citocromos P450 hepáticos podem interferir diretamente sobre o efeito farmacológico, bem como levar à formação de metabólitos potencialmente tóxicos, a coadministração de drogas somente será efetuada de forma segura quando se considerar as possíveis interferências e consequências da atuação desse sistema sobre os fármacos. Além disso, como a exposição humana a produtos químicos e o uso de medicamentos está aumentando consideravelmente, é possível que no futuro seja necessário um estudo mais detalhado sobre os efeitos danosos, bem como os fatores fisiológicos, celulares e moleculares envolvidos na metabolização de xenobióticos.

12. REFERÊNCIAS

A.B.ROBOTTOM-FERREIRA, Expression of CYP2A3 mRNA and its regulation by 3-

- methylcholanthrene, pyrazole, and β -ionone in rat tissues *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* (2003).
- BIBI, ZAKIA: Role of cytochrome P450 in drug interactions. *Nutrition & Metabolism* published: 2008.
- BERTILSON L, LOU YQ, DU YL: Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquin and S-mepheytoin. *Clin Pharmacol. Ther* 1992,51(4): 388-397.
- CONTRAN, RAMZI S, KUMAR, VINAY, COLLIN, Tucker-Robbins *Patologia funcional e estrutural*. Sexta edição. Editora Guanabara Koogan, 2000.
- CRUCIOL-SOUSA, JM, THOMPSON JC. A pharmacoepidemiologic study of interactins in Brazilian teaching hospital clinics, 2006.
- DEVLIN, THOMAS. *Manual de Bioquímica com Correlações Clínicas*, Tradução da sexta edição americana, Editora Blucher, 2002.
- De ROBERTIS, E.M.F; HIB, J. *De Robertis Bases da Biologia Celular e Molecular*. Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro. 2001.
- FINN, ROBERT, HENDERSON, COLIN, et al. Unsaturated fatty acid regulation of cytochrome P450 expression via a CAR-dependent pathway, 2009.
- GALLI, ENRIQUE y FEIJOO, LUIS. Citocromo p-450 y su importancia clínica revisión actualizada, *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 2002.
- GUENGERICH, Characterization of human cytochrome P450 enzyme. *FASEB Journal* 1992,6(2):745-748.
- GOODMAN, L.S. & GILMAR, A. G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992.
- GUYTON, A. *Fundamentos de Guyton: tratado de fisiologia médica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- HONING PK, Wortham DC, Zamani K, Conner DP, Mullin JC, Cantilena. LR: Terfenadine-ketoconazole interaction. *Pharmacokinetic and electrocardiographic consequences*. *JAMA* 1993.
- JUNQUEIRA, L. C. U, CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 8 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara-Koogan, 1995.
- KOIFMAN, PEDRO HERNAN CABELLO and HATAGIMA, ANA. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population *Genetics and Molecular Biology*, 30, 1, 1-5 (2007).
- KVITKO, KÁTIA, GASPAR, PEDRO DE ABREU, TORRES, MARTIELA RIBEIRO and HUTZ, MARA HELENA. CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1. polymorphisms in an Afro-Brazilian group *Genetics and Molecular Biology*, 29, 4, 613-616 (2006).
- KVITKO, Kátia, NUNES, Janice Corrêa de Barros and HUTZ, Mara Helena. (TTTA)_n polymorphism of CYP19 (aromatase gene) in Euro- and Afro-Brazilians *Genetics and Molecular Biology*, 27, 3, 335-336 (2004).
- KISZKA, Marianna & BUSZEWICZ, Grzegorz. Paracetamol as a possible cause of fulminant liver failure. The Chair and Department of Forensic Medicine, 2008.
- LASHA *et al*; Modulation of Hepatic and Renal Metabolism and Toxicity of Trichloroethylene and Perchloroethylene by Alterations in Status of Cytochrome P450 and Glutathione. *Toxicology*. Author manuscript; available in PMC, 2008.
- LEHNINGER, A. L.; NELSON, D. L.; COX, M. M. *Lehninger princípios de bioquímica*. 4.ed. São Paulo: Sarvier, 2006.
- MARCOLIN-MARCO ANTONIO, CANTARELLI-Maria da Graça, JUNIOR-Manoel Garcia. *Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas* *Rev. psiquiatr. clín.* v.31 n.2 São Paulo, 2004.
- NUÑEZ, HUGO. El citocromo p450 y su rol en la hepatotoxicidad inducida por las drogas. *Clínica Vitarte*, Volumen 2 - Número 2, 1999.
- NELSON D.R, KAMATAKI T, WAXMAN DJ: The P450 superfamily update on new sequences, gene mapping, accession, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature, *DNA Cell Biol* 1993,12(1):1-5.

REILLY, CHRISTOPHER AND YOST, GAROLD. Metabolism of capsaicinoids by p450 enzymes: a review of recent findings on reaction mechanisms, bio-activation, and detoxification processes. Department of Pharmacology and Toxicology, University of Utah, Salt Lake City, Utah, US. Drug Metab Dispos. Author manuscript; available in PMC 2008.

STRYER, L. Bioquímica. 4 ed. Tradução de A.J.M da S. Moreira; J.P. Campos. L.F. Macedo; P.A. Motta; P.R. Elias. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan, 1996.

SATIAGO, F. BANDRÉS Y F. GOMÉZ GALLEGU. Polimorfismo de citocromo P450; Papel como marcador biológico. Medicina del trabajo, 11, 3, mayo-junio 2002.

SANTIAGO, LUIZ MIGUEL. A metabolização no sistema do citocromo P450 e a sua importância em clínica geral. Rev Port Clin Geral 2003.

SISAMÓN, IGNÁCIO. Acerca de la hepatotoxicidad del paracetamol Revista del Hospital Privado de Comunidad, vol 6, nº 2, 2003.

SOLOMONS, T. W. GRAHAM - FRYHLE, CRAIG B. Química orgânica - volume. 2; oitava edição; Rio de Janeiro: LTC-Livros técnicos e Científicos, 2005.

THOMAS, Gareth, Química Medicinal - Uma Introdução. Editora Guanabara Koogan 2002.

UNGE P, ANDERSSON T: Drug interactions with proton pump inhibitors. Drug Safety, 1997.