BioSCIENCE
Artigo de Revisão
DOI: https://doi.org/10.55684/2025.83.S2.e00009

Polimorfismos da CYP2D6 na terapia medicamentosa no transtorno do espectro autista (TEA) em crianças e adolescentes

CYP2D6 polymorphisms in drug therapy in autism spectrum disorder (ASD) in children and adolescents

Fernanda Arissa Takii[1], Isadora Kertscher[1], Rafael Fortaleza de Souza[1], Naiara Bozza Pegoraro[1], Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot[1], Jaqueline Carvalho de Oliveira[1], Mariane Wehmuth Furlan Eulálio[1,3], Mauricio Marcondes Ribas[1,3], Liya Regina Mikami[1,4]

RESUMO

Introdução: O transtorno do espectro autista (TEA) compromete o desenvolvimento neuropsicomotor, dificultando a cognição, linguagem e interação social. É de etiologia genética e atualmente, o tratamento de sintomas comportamentais graves relacionados a ele é realizado com antipsicóticos, principalmente com a risperidona e o aripiprazol.

Objetivo: Descrever no TEA a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol.

Método: Busca eletrônica de janeiro/2023 a dezembro/2023 nas principais bases de dados científicas, utilizando combinações de descritores MeSH/DeCS e termos livres relacionados ao TEA ("Transtorno do Espectro Autista", "Autismo"), aos fármacos ("risperidona", "aripiprazol"), às manifestações clínicas ("comportamento disruptivo", "irritabilidade", "estereotipias") e farmacogenômica ("alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4, "metabolizadores").

Resultado: Foram incluídos 72 artigos nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2024.

Conclusão: TEA se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética dos medicamentos é de grande importância para controle adequado da doença e melhora da qualidade de vida.

PALAVRAS-CHAVE: Transtorno do espectro autista. Risperidona. Aripiprazol.

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) impairs neuropsychomotor development, hindering cognition, language, and social interaction. It is genetic in origin, and severe behavioral symptoms related to it are currently treated with antipsychotics, primarily risperidone and aripiprazole.

Objective: To describe the influence of genetic polymorphisms of the CYP2D6 enzyme on the treatment with risperidone and aripiprazole in ASD.

Method: Electronic search from January 2023 to December 2023 in the main scientific databases, using combinations of MeSH/DeCS descriptors and free terms related to ASD ("Autism Spectrum Disorder", "Autism"), drugs ("risperidone", "aripiprazole"), clinical manifestations ("disruptive behavior", "irritability", "stereotypies"), and pharmacogenomics ("CYP2D6*3 and CYP2D6*4 alleles, "metabolizers").

Result: Seventy-two articles were included in Portuguese, English, and Spanish, published between 2010 and 2024.

Conclusion: ASD manifests itself in diverse ways, and understanding its clinical characteristics, drug treatment, and knowledge of drug pharmacogenetics is of great importance for adequate disease control and improved quality of life.

KEYWORDS: Autism spectrum disorder. Risperidone. Aripiprazole

Mensagem Central

TEA é transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sinais comportamentais acompanhados por déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e repertório restrito de interesses. Suas características diagnósticas o classificam em 3 níveis, I, II e III, de acordo com a gravidade e o nível de apoio necessário. Atualmente, o tratamento de sintomas comportamentais graves relacionados ao TEA é realizado com antipsicóticos, principalmente com risperidona e aripiprazol

Perspectiva

Observou-se que o TEA se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética aplicada é de grande importância para controle adequado de doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Entender melhor a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol em crianças e adolescentes é necessário para avaliar sua relação com a farmacogenômica e a melhora do quadro clínico apresentado pelos pacientes.

[1] Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[2] Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil;
[3] Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brasil;
[4] Genetika - Centro de Aconselhamento e Laboratório de Genética, Curitiba, PR, Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum | Financiamento: Nenhum | Recebido em: 10/08/2025 | Aceito em: 27/10/2025 | Data de publicação: 28/11/2025 | Correspondência: liyamikami@gmail.com | Editor Associado: Fernando Issamu Tabushi

Como citar:
Takii FA, Kertscher I, de Souza RF, Pegoraro NB, Tizzot MRPA, de Oliveira JC, Eulálio MWF, Ribas MM, Mikami LR. Polimorfismos da CYP2D6 na terapia medicamentosa no transtorno do espectro autista (TEA) em crianças e adolescentes. BioSCIENCE. 2025;83(S2):e00009

CC BY

INTRODUÇÃO

Historicamente, o termo autismo foi criado por psiquiatra suíço Eugen Bleuler, em 1908. Em 1943, outro psiquiatra, Leo Kanner, fez categorização diagnóstica com características e complicações que delimitam quadro clínico para o autismo.[1]

Em 2013, a nomenclatura atualmente utilizada "Transtorno do Espectro Autista" (TEA) surgiu após mudanças decorrentes de anos de revisão, pelo Comitê de Transtornos do Neurodesenvolvimento criado especificamente para essa finalidade, que originou o DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais) e definiu os critérios de TEA atualmente utilizados.[2] Além disso, as subdivisões anteriormente conhecidas como "Autismo Clássico, Autismo Atípico ou Sem Outra Especificação e Síndrome de Asperger" foram agrupadas em único grupo conhecido como espectro autista.[2,3]

Food and Drug Administration (FDA) nos USA recomenda o uso de antipsicóticos de segunda geração, como risperidona e aripiprazol, para o tratamento de sintomas comportamentais ao TEA em crianças e adolescentes, incluindo agressividade, irritabilidade e comportamentos disruptivos.[4] Embora esses medicamentos demonstrem eficácia no controle dos sintomas, em muitos casos observa-se variabilidade significativa na resposta terapêutica e na incidência de efeitos adversos, limitando seu benefício em parte considerável de pacientes.[5]

Um dos principais fatores que influenciam essa variabilidade é a diversidade genética na enzima CYP2D6, do citocromo P450.[6] Essa enzima desempenha papel importante no metabolismo tanto da risperidona quanto do aripiprazol, regulando suas concentrações plasmáticas e, consequentemente, sua eficácia e perfil de segurança.[6] Assim, polimorfismos genéticos na CYP2D6 podem levar à diferenças marcantes na forma como cada indivíduo responde ao tratamento, demandando estratégias individuais para otimizar os resultados clínicos.[7]

O objetivo dessa revisão foi descrever a influência dos polimorfismos genéticos da enzima CYP2D6 no tratamento com risperidona e o aripiprazol em crianças e adolescentes com TEA, avaliando sua relação com a farmacogenômica.

MÉTODO

Foi realizada busca eletrônica de janeiro/2023 a dezembro/2023 nas principais bases de dados, incluindo PubMed/MEDLINE, SciELO, LILACS, EMBASE e Cochrane Library, utilizando combinações de descritores MeSH/DeCS e termos livres relacionados ao TEA, aos fármacos ("risperidona", "aripiprazol"), às manifestações clínicas ("comportamento disruptivo", "irritabilidade", "estereotipias") e farmacogenômica ("alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4, "metabolizadores"). Foram incluídos artigos em português, inglês e espanhol, publicados entre 2010 e 2024. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: estudos que descrevessem as manifestações clínicas do TEA em crianças e adolescentes; que avaliassem o uso de risperidona ou aripiprazol no tratamento dessas manifestações; variantes gênicas e polimorfismos da CYP2D6; ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais ou revisões sistemáticas; e artigos com texto completo disponível. Foram excluídos casos isolados, relatos anedóticos e publicações sem metodologia claramente descrita.

O processo de seleção dos artigos ocorreu em 3 etapas: 1) triagem inicial por título e resumo; 2) leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados; e 3) extração dos dados relevantes. Dois revisores independentes conduziram esse processo, com terceiro revisor sendo consultado em caso de discordância.

Assim, ao final foram incluídos 72 artigos

DISCUSSÃO

Características do TEA

Segundo o DSM-5, ele é transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por sinais comportamentais acompanhados por déficits persistentes na comunicação e interação social, padrões de comportamentos repetitivos e estereotipados e repertório restrito de interesses. Suas características diagnósticas o classificam em 3 níveis, I, II e III, de acordo com a gravidade e o nível de apoio necessário.[2,8,9]

No nível I há prejuízo social notável na ausência de apoio e dificuldades para iniciar interações, por vezes parecem apresentar interesse reduzido por estas, com tentativas malsucedidas no contato social, além da dificuldade de organização, planejamento e certa inflexibilidade de comportamentos.[8,10] O nível II exige apoio substancial havendo prejuízos sociais aparentes, limitações para iniciar e manter interações, inflexibilidade de comportamento e dificuldade para lidar com mudanças.[8,10] O nível III exige muito apoio substancial, com déficits graves em habilidades de comunicação social, inflexibilidade de comportamento e extrema dificuldade com mudanças. Assim, quanto menor o grau de comprometimento do nível, melhor tende a ser o prognóstico.[8-10]

Característica marcante e consistente do TEA é que ele é diagnosticado com mais frequência no sexo masculino. Segundo o DSM-5 e estatísticas do CDC (Centers for Disease Control and Prevention), o TEA é 4 vezes mais frequente em homens do que em mulheres.[2,11]

Loomes, Hull e Mandy[12], mostraram que meninas com TEA enfrentam risco maior do que meninos de terem seu diagnóstico negligenciado ou feito tardiamente, possivelmente devido ao fenótipo de TEA feminino, que difere sutilmente das conceituações convencionais do distúrbio. Ainda, as meninas com TEA têm menos probabilidade de exibir interesses restritos óbvios, dificultando sua identificação. Além disso, os autores demonstraram indícios emergentes de que as meninas são mais propensas a mascarar suas dificuldades, tornando o diagnóstico precoce e preciso mais desafiador. A persistência de estereótipos femininos entre profissionais e contato com esses indivíduos, como professores, pediatras, psiquiatras e psicólogos, pode contribuir para esse viés diagnóstico, diminuindo sua sensibilidade aos sintomas quando ocorrem em meninas.[11,12]

Diagnóstico do TEA

CDC estipula que as etapas do processo para se diagnosticar o TEA inicie-se no seguimento e vigilância, que consiste em monitorar o desenvolvimento, buscando seus marcos em todas as crianças através de ferramentas com validade para identificar se estão adquirindo habilidades básicas que podem ajudar a determinar possível atraso. Em seguida, realizar avaliação abrangente do desenvolvimento por revisão completa de como a criança brinca, aprende, comunica, age e se move, e como essas características estão ao longo do tempo. Esta avaliação pode incluir observação clínica, relatórios dos pais sobre desenvolvimento e histórico da saúde, testes psicológicos e avaliações de fala e linguagem. Para descartar outros distúrbios, pode-se utilizar testes neurológicos e genéticos.[11]

Existem ainda outros testes de rastreamento, dentre eles: 1) a Escala de Classificação de Autismo na Infância; 2) Indicadores Clínicos de Risco para o Desenvolvimento Infantil, e 3) a Lista Modificada para Autismo em Crianças.[8]

O diagnóstico do TEA é definido como sendo precoce, quando é realizado antes dos 6 anos e, tardio, após os 6. É importante salientar que quanto antes a criança for diagnosticada, mais cedo poderá acessar serviços e suporte, proporcionando adaptação melhor para o indivíduo e sua família.[11,13]

Prevalência do TEA

OMS (Organização Mundial da Saúde) estima que o autismo afete 1:100 crianças no mundo.[14] Nos Estados Unidos, dados do CDC mostram que há aproximadamente 1:36 crianças com a idade de 8 anos com TEA.[11]

Nos últimos 30 anos, houve aumento de 20 vezes na sua prevalência, atingindo taxa anual de mais de 2% de autistas somente nos Estados Unidos.[15] Ainda não foi esclarecido o motivo do aumento da incidência nos últimos 20 anos. King et al.[16] e Schieve et al.[17] analisaram o efeito das mudanças na idade dos pais e de certos fatores de risco perinatais na prevalência do TEA, sob a hipótese de via causal, concluindo que a contribuição desses fatores para o aumento da incidência TEA é provavelmente mínima. Por outro lado, os estudos de Parner et al.[18] e King e Bearman[19], ao focar em fatores não etiológicos, concluíram que a idade mais precoce no momento do diagnóstico e o acesso ampliado aos métodos diagnósticos são uns dos responsáveis pela crescente prevalência do TEA.

Etiologia do TEA

Atualmente, ele é considerado doença de interação complexa entre genes e ambiente, ou seja, de herança multifatorial, com componente genético que varia entre 40-80%.[20,21]

O envolvimento de regiões cromossômicas e variantes em genes específicos foram associadas ao aumento do risco para o seu desenvolvimento.[22] Entre as principais causas pode-se citar: variantes do número de cópias (CNVs), anomalias cromossômicas citogeneticamente observáveis e distúrbios monogênicos.[23,24] No entanto, não está claro se o envolvimento necessário para resultar no fenótipo do TEA é de genes únicos em combinação com fatores não genéticos, múltiplos genes através de heterogeneidade de locus ou alélica. Também é sugerido a associação de múltiplos genes em combinação com fatores não genéticos.[25]

Mais de 800 genes já foram relacionados ao transtorno, e alguns dos relatados com forte associação são: DRD4, SCN2A, CHD8, GRIN2B, DMPK, FXN, CA2, DDHD1, NSUN2, PAH, NLGN3, SHANK3, RARB, ROGDI, SLC1A1, USH2A, CHD2, HDAC4, GDI1.[26-29] Além disso, muitos genes relacionados ao TEA estão localizados no cromossomo X, e estão envolvidos na remodelação da cromatina, função sináptica, sinalização neuronal e neurodesenvolvimento cerebral.[30]

Há também relatos da presença de microdeleções ou duplicações cromossômicas em crianças com TEA nas regiões cromossômicas 1q24.2, 1p36.22, 2p13.1, 2q13, 2q37.3, 3p26.2, 4q34.2, 6q27, 6q24.3, 7q35, 8q24.22, 9p21.3, 9q31.2, 12p13.31, 13q13.2-q22, 15q11-q13, 15q11.2, 15q22, 16p11.2, 16p13.2, 17p11.2, 18q21.1, Xp2 e 22q11.[31-34]

Assim como as variações genéticas estão relacionadas à etiologia do transtorno, a resposta do organismo a determinado tratamento farmacológico é também influenciada pelo perfil genético.[35]

Tratamento do TEA

A heterogeneidade do TEA é de extrema importância para definir os tipos de intervenções necessárias; afinal, sua ampla variabilidade fenotípica reflete diretamente em respostas diferentes aos tratamentos estabelecidos como padrão.[36] Preconiza-se a utilização de abordagens comportamentais naturalísticas de início precoce; entretanto, há controvérsias que mostram diferentes níveis de efetividade para cada modalidade de terapia. Do mesmo modo, nenhuma medicação é isoladamente eficaz para tratamento do TEA, sendo recomendado individualizar o tratamento medicamentoso e as intervenções de acordo com os comportamentos alvos a serem trabalhados.[36]

As intervenções terapêuticas, incluindo estratégias comportamentais e terapias habilitatórias, são os pilares do manejo do TEA e abordam a comunicação, as habilidades sociais, de vida diária, de jogo e do lazer, e comportamentos desajustados ou mal adaptativos.[37]

O tratamento farmacológico é prescrito para determinados pacientes, visando amenizar alguns sintomas específicos, e não o transtorno em si, como agressividade, irritabilidade, alterações significativas do sono, comportamento autolesivo, comportamentos repetitivos (por exemplo, perseveração, obsessões, compulsões e movimentos estereotipados), labilidade de humor, ansiedade, hiperatividade, falta de atenção, comportamento destrutivo ou outros comportamentos disruptivos.[38,39]

Pesquisas recentes indicam que aproximadamente 45% das crianças e adolescentes e até 75% dos adultos com TEA são tratados com medicação antipsicótica. São medicamentos com ação psicotrópica, que inibem a função psicomotora atuando nas células nervosas que regulam os processos psíquicos.[40]

Antipsicóticos atípicos

Antipsicóticos atípicos (AAPs), ou antipsicóticos de segunda geração, são chamados de "atípicos" porque

são considerados mais seguros e bem tolerados que os antipsicóticos "convencionais" ou de primeira geração, entre eles estão a risperidona e o aripiprazol.[41]

Esses medicamentos são amplamente utilizados nos outros distúrbios generalizados do desenvolvimento (TIDs) para tratar comportamentos mal adaptativos. Os AAPs estão disponíveis em diversas formas de aplicação, e a principal utilização no TEA é a via oral.[41]

Esses AAPs são todos antagonistas potentes dos receptores D2 da dopamina e, também, possuem propriedades adicionais, pois são antagonistas dos receptores 5-HT2A e 5-HT1A, pertencentes à família de receptores de serotonina, inibindo a recaptação de serotonina e/ou norepinefrina.[42]

AAPs com ação de antagonistas do receptor D2 combinados com antagonismo do receptor 5-HT2A têm maior eficácia para sintomas de mania e depressão. Os antipsicóticos também apresentam antagonismo histamínico, muscarínico (colinérgico) e alfa-adrenérgicos.[43]

Risperidona

Desde 2006, o FDA, aprovou a risperidona para tratar irritabilidade relacionada ao TEA.[4] Aproximadamente de 1 em 9 jovens com TEA fazem uso desse medicamento.[2,44]

O efeito dela na agressividade, estereotipias, irritabilidade e inquietação é atribuído ao antagonismo da dopamina, enquanto o efeito nos padrões restritos de atividade, habilidades de comunicação, sociais e emocionais, como dificuldade de manter contato visual e de atenção, é atribuído ao antagonismo da serotonina.[4] Esse medicamento também bloqueia os receptores alfa 1 adrenérgicos e, em menor grau, os receptores histamínicos H1 e alfa 2 adrenérgicos.[5]

A principal via de metabolização da risperidona é no fígado, onde sofre hidroxilação produzindo 9-hidroxirisperidona, ou paliperidona, como seu metabólito ativo, essa reação é catalisada principalmente pela enzima CYP2D6, e em menor extensão pela CYP3A4 e CYP3A5.[45]

Embora não haja requisitos obrigatórios para monitoramento de drogas terapêuticas (TDM) com risperidona, o monitoramento das concentrações plasmáticas deste medicamento é fortemente recomendado pelas diretrizes europeias. O monitoramento terapêutico pode ajudar a avaliar a conformidade e identificar concentrações de drogas, que podem ser baixas, resultando em falha terapêutica.[46] Além disso, o monitoramento do nível do medicamento pode ajudar na avaliação de potenciais interações medicamentosas e efeitos colaterais.[46]

A segurança, eficácia, aceitabilidade e tolerabilidade já foram avaliadas em vários estudos clínicos para tratamento dos sintomas do TEA. Segundo Hutchinson et al.[47,] e Mano-Souza et al.[4,] a risperidona demonstrou taxa de resposta de 70% em eficácia para o tratamento dos sintomas mal adaptativos do TEA, tanto o uso em curto prazo (até 8 semanas) quanto em longo prazo (após 8 semanas).

Por outro lado, Maneeton et al.[48,] mostraram que a aceitabilidade, definida como a taxa global de descontinuação, do tratamento com risperidona foi comparável ao placebo, e nenhuma diferença no tratamento foi encontrada entre risperidona e placebo para tolerabilidade.

Em outro estudo, Mano-Souza et al.[4,] sobre o uso da risperidona, tanto em curto quanto longo prazo em crianças com TEA mostraram melhora geral nos comportamentos mal adaptativos.

Aripiprazol

O aripiprazol é antipsicótico atípico aprovado pelo FDA, usado para controle e tratamento da esquizofrenia, mania associada ao transtorno bipolar, irritabilidade associada ao TEA, transtorno depressivo maior e síndrome de Tourette.[49] Ele é agonista parcial dos receptores de dopamina D2 e da serotonina 5HT-1a e antagonista do receptor de serotonina 5HT-2a. Possui alta afinidade pelos receptores D2, D3, 5HT-1a e 5HT2a e afinidade moderada pelos receptores D4, 5HT-2c, 5-HT7, alfa-1 adrenérgicos e H1. Esse medicamento demonstra seletividade funcional nas vias de sinalização intracelular, ao exigir taxa de ocupação superior a 90% nos receptores D2 para ser clinicamente ativo, não produzindo, portanto, tantos sintomas extrapiramidais.[50]

A meia-vida da administração oral é de aproximadamente 75 h. Doses de concentração sérica constantes (com base em 15-30 mg por dia) devem ocorrer em aproximadamente 14 dias e, portanto, pode levar até 2 semanas para avaliar completamente a tolerabilidade.[49]

O metabolismo do aripiprazol ocorre por desidrogenação hepática, hidroxilação e N-desalquilação via CYP2D6 e CYP3A4, genes da família da CYP450.[51] Os pacientes que fazem uso desse medicamento requerem monitoramento para quaisquer efeitos colaterais, e a troca de antipsicótico deve ser considerada se o ganho de peso for maior ou igual a 5% do peso inicial.[49]

A principal via utilizada no TEA é a oral e sua dosagem está disponível em comprimidos de 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg e 30 mg.[49] O estudo de Hirsch e Pringsheim52, demonstrou que o uso de aripiprazol em curto prazo na TEA resultou em diminuição da irritabilidade, hiperatividade e estereotipias.

Efeitos adversos dos antipsicóticos

AAPs podem causar efeitos adversos como ganho de peso, hiperlipidemia, diabete melito, prolongamento do intervalo QTc no eletrocardiograma, sintomas extrapiramidais, miocardite, agranulocitose, catarata e efeitos colaterais sexuais.[53] O tratamento com esses medicamentos pode contribuir para o ganho de peso e, posteriormente, para a síndrome metabólica com hiperglicemia, hipertensão arterial, hiperlipidemia e hipertrigliceridemia, sendo fatores de risco para acidente vascular cerebral, doença miocárdica e diabete melito.[53]

Ganho de peso as alterações metabólicas e sonolência são preocupações significativas quando em uso de risperidona. Esse medicamento pode também produzir sintomas extrapiramidais (EPS), incluindo distonia aguda, acatisia, discinesia tardia e sintomas parkinsonianos.[54,55]

Sobre o aripiprazol, embora seus efeitos colaterais sejam semelhantes aos encontrados em antipsicóticos

típicos e atípicos, o grau de EPS e da síndrome metabólica são menores devido à especificidade do seu receptor.[49] O aripiprazol está associado a menores incidências de ganho de peso, hipercolesterolemia, hiperglicemia e anormalidades cardiovasculares. Outros seus possíveis efeitos colaterais incluem sonolência, náusea, vômito, acatisia e tontura. Os efeitos adversos raros podem incluir a síndrome maligna dos neurolépticos, anomalias da função hepática e icterícia, convulsões e agranulocitose.[49,56]

Farmacogenômica

A farmacogenômica é a ciência que estuda a interação entre genes e medicamentos.[57] A partir da análise de regiões específicas do DNA, é possível verificar marcadores genéticos como os polimorfismos de um único nucleotídeo (SPN), inserções, deleções e repetições de microssatélites e o splicing de RNA.[57,58] Os principais alvos da farmacogenômica são os genes que codificam enzimas responsáveis pela farmacocinética (eventos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção da substância à sua concentração sistemática) e farmacodinâmica (relação entre a dose administrada e os efeitos produzidos) de drogas lícitas e ilícitas.[57,58]

CYP2D6

A superclasse do citocromo P450 (CYP) é uma família de enzimas encontradas em diversas espécies e recebem esse nome devido à sua capacidade de absorver luz em frequência de 450 nm.[6,59]

O genoma humano contém 57 genes CYP, dos quais 12 das enzimas produzidas estão associados ao metabolismo de cerca de 80% dos fármacos mais comumente utilizados pela população.[60] O gene CYP2D6 está localizado em 22q13.[1] e é composto por 9 éxons, com 1491 pares de bases codificando 497 aminoácidos e 8 introns.[61]

CYP2D6 é responsável pela metabolização de aproximadamente 25% dos medicamentos, codificando proteínas monoxigenases, que participam do metabolismo de fase I.[61,62] Essas enzimas fazem o metabolismo de drogas como antivirais, opioides, betabloqueadores, antidepressivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, anti-histamínicos e β bloqueadores, entre outros.[61,63]

A deficiência da atividade da CYP2D6 é herdada como uma característica autossômica recessiva e suas variantes genéticas podem ser CNVs ou SNPs.[7] Os SNPs são variações naturais encontradas nos genes e no CYP2D6 e podem ter influência significativa sobre o metabolismo, eficácia clínica e efeitos colaterais na terapêutica com fármacos, dependendo se modifica a sequência do aminoácido da proteína codificada e se tem consequências fisiológicas.[64] Se ocorrerem vários SNPs no mesmo gene, os genótipos resultantes podem formar os haplótipos, que seriam quando variantes genéticas diferentes se segregam junto na formação dos gametas, o que caracterizaria desequilíbrio de ligação. Existem muitos padrões funcionais de polimorfismo da família CYP que resultam em mutações como a substituição de nucleotídeo, mudança na matriz de leitura, defeitos de splicing, inserção/deleção, rearranjo em tandem, deleção de genes e duplicação.[65]

Essa alteração significativa de polimorfismos no gene CYP2D6 altera a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos como a risperidona e o aripiprazol, podendo levar à ocorrência de efeitos tóxicos e falha terapêutica, o que poderia explicar porque em alguns indivíduos a terapia medicamentosa se mostra ineficaz.[65]

Segundo o Comitê de Nomenclatura de Alelos do Citocromo P450 Humano (CYP), de 2010, o gene CYP2D6 é altamente polimórfico, com mais de 90 variantes alélicas, quais podem afetar significativamente a atividade enzimática, gerando 4 fenótipos diferentes de metabolizadores: 1) o de isoformas não funcionais (fracos); 2) o de isoformas com função reduzida (intermediário); 3) o de isoformas funcionais (normais) e, 4) o de isoformas com função aumentada (ultrarrápido).[65]

Geneticamente, os indivíduos que possuem 2 alelos normais ou um normal e um outro alterado são classificados como metabolizadores normais (NMs).[65] Já indivíduos com 2 cópias inativas do gene CYP2D6 são denominados metabolizadores lentos (PMs) e apresentam quebra lenta dos medicamentos, ou seja, têm capacidade diminuída de metabolização tornando os efeitos colaterais mais exacerbados e a dose padrão de certos medicamentos pode não funcionar como esperado e até 15% da população se encaixa neste subgrupo.[66] Os metabolizadores intermediários (IMs) podem, de alguma forma, ter o metabolismo dos medicamentos alterado, causando efeitos semelhantes aos PMs, mas não de forma tão pronunciada.[65] Já os ultrarrápidos (UMs) metabolizam os medicamentos muito rapidamente, pois possuem alelos que produzem enzimas com elevada atividade ou apresentam cópias extras de alelos (ex.: duplicações ou triplicações do gene).[58]

Globalmente, os fenótipos NMs e IMs são os mais comuns, compreendendo 43-67% das populações.[67] PMs e UMs são menos comuns, mas esses indivíduos correm maior risco de reações adversas ou falha do tratamento quando tratados com um medicamento que é metabolizado ou bioativado pela CYP2D6.[67]

Lopes et al.[68] relataram que a variante CYP2D6*3 exerce influência na metabolização de opioides. Sobre a importância da variante CYP2D6*4, Scantamburlo et al.[69] mostraram que esse alelo leva à mudança na matriz de leitura na posição 259 da proteína gerando uma enzima com pouca ou nenhuma função de metabolização.

Os alelos CYP2D6*3 e CYP2D6*4 são as variantes nulas mais importantes da proteína, responsáveis pela ausência da atividade enzimática causando desta forma metabolismo deficiente.[70] Esses alelos são os mais prevalentes eurodescendentes, o *3 aparece em 1,6% e o *4 em 18,5% dessa população.[67]

Os alelos da CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*33 e CYP2D6*35 são os normais; enquanto CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5 e CYP2D6*6 expressam isoenzimas sem atividade, e CYP2D6*10, CYP2D6*17, CYP2D6*29 e CYP2D6*41 codificam enzimas com atividade reduzida.[71,72] O alelo CYP2D6*1 é considerado o alelo de referência e é frequentemente inferido quando nenhuma variante é detectada por teste de genotipagem.[70]

CONCLUSÃO

A partir desta revisão, conclui-se que o transtorno do espectro autista se manifesta de forma diversificada, e o entendimento de suas características clínicas, tratamento medicamento e conhecimento da farmacogenética aplicada a esses medicamentos é de suma importância para controle adequado de doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Contribuição dos autores

Fernanda Arissa Takii – Conceituação, metodologia
Isadora Kertscher - Análise formal
Rafael Fortaleza de Souza - Análise formal
Naiara Bozza Pegoraro - Administração do projeto
Maria Regina Pinheiro de Andrade Tizzot - Administração do projeto
Jaqueline Carvalho de Oliveira - Supervisão
Mariane Wehmuth Furlan Eulálio - Supervisão
Mauricio Marcondes Ribas - Redação (esboço original)
Liya Regina Mikami - Redação (revisão e edição)

REFERÊNCIAS

1. Bialer M, Voltolini R. Autismo: história de um quadro e o quadro de uma história. Psicol Estud. 2022;27:e45865. https://doi.org/10.4025/psicolestud.v27i0.45865
2. First MB, American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. 5th ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2022.
3. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An overview of autism spectrum disorder, heterogeneity and treatment options. Neurosci Bull. 2017;33(2):183-93. https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y
4. Mano-Sousa BJ, Pedrosa AM, Alves BC, Galdurós JCF, Belo VS, Chaves VE, et al. Effects of risperidone in autistic children and young adults: a systematic review and meta-analysis. Curr Neuropharmacol. 2021;19(4):538-52. https://doi.org/10.2174/1570159x18666200529151741
5. Vanwong N, Ngamsamut N, Medhasi S, Puangpetch A, Chamnanphon M, Tan-Kam T, et al. Impact of CYP2D6 polymorphism on steady-state plasma levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Thai children and adolescents with autism spectrum disorder. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2017;27(2):185-91. https://doi.org/10.1089/cap.2014.0171
6. Munro AW, Lindsay JG. Bacterial cytochromes P-450. Mol Microbiol. 1996;20(6):1115-25. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1996.tb02632.x
7. Raposo ACB. Variação genética do gene CYP2D6 na analgesia do parto: abordagem farmacogenómica [dissertação]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2011. Available from: https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/18449
8. Gomes PTM, Lima LHL, Bueno MKG, Araújo LA, Souza NM. Autism in Brazil: a systematic review of family challenges and coping strategies. J Pediatr (Rio J). 2015;91(2):111-21. https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.009
9. Sousa L, De Meireles H, Pessoa J. A inclusão do aluno autista em uma escola da rede estadual de ensino de João Pessoa [trabalho de conclusão de curso]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2020. Available from: https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/17947
10. Fernandes CS, Tomazelli J, Girianelli VR. Diagnóstico de autismo no século XXI: evolução dos domínios nas categorizações nosológicas. Psicol USP. 2020;31:e200027. Available from: https://doi.org/10.1590/0103-6564e200027
11. Centers for Disease Control and Prevention. Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network. 2024. Available from: https://www.cdc.gov/autism/addm-network/index.html
12. Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2017;56(6):466-74. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013
13. James LW, Pizur-Barnekow KA, Schefkind S. Online survey examining practitioners' perceived preparedness in the early identification of autism. Am J Occup Ther. 2014;68(1):e13-20. https://doi.org/10.5014/ajot.2014.009027
14. Organização das Nações Unidas. OMS afirma que autismo afeta uma em cada 160 crianças no mundo. ONU News. 2017. Available from: https://news.un.org/pt/audio/2017/04/1201661
15. Mottron L, Bzdok D. Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? Mol Psychiatry. 2020;25(12):3178-85. https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y
16. King MD, Fountain C, Dakhlallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. Am J Public Health. 2009;99(9):1673-9. https://doi.org/10.2105/ajph.2008.149021
17. Schieve LA, Rice C, Devine O, Maenner MJ, Lee LC, Fitzgerald R, et al. Have secular changes in perinatal risk factors contributed to the recent autism prevalence increase? Development and application of a mathematical assessment model. Ann Epidemiol. 2011;21(12):930. https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.08.009
18. Parner ET, Thorsen P, Dixon G, De Klerk N, Leonard H, Nassar N, et al. A comparison of autism prevalence trends in Denmark and Western Australia. J Autism Dev Disord. 2011;41(12):1601-8. https://doi.org/10.1007/s10803-011-1186-0
19. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. Int J Epidemiol. 2009;38(5):1224-34. https://doi.org/10.1093/ije/dyp261
20. Evêncio KMM, Cristina H, Menezes S, Fernandes P. Transtorno do espectro do autismo: considerações sobre o diagnóstico. ID Online Rev Psicol. 2019;13(47):234-51. https://doi.org/10.14295/idonline.v13i47.1983
21. Lederman VRG, Goulart AL, Santos AMN, Schwartzman JS. Rastreamento de sinais sugestivos de TEA em prematuros com muito baixo peso ao nascer. Psicol Teor Prat. 2018;20(3):86-99. https://doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v20n3p86-99
22. Gupta AR, State MW. Autismo: genética. Braz J Psychiatry. 2006;28(Suppl 1):s29-38. https://doi.org/10.1590/S1516-44462006000500005
23. Ivanov HY, Stoyanova VK, Popov NT, Vachev TI. Autism spectrum disorder – a complex genetic disorder. Folia Med (Plovdiv). 2015;57(1):19-28. https://doi.org/10.1515/folmed-2015-0015
24. Maria S, Brito MC. Transtornos do espectro do autismo e educação inclusiva: análise de atitudes sociais de professores e alunos frente à inclusão. Rev Educ Espec. 2017;30(59):657-68. https://doi.org/10.5902/1984686X28086
25. Eapen V. Genetic basis of autism: is there a way forward? Curr Opin Psychiatry. 2011;24(3):226-36. https://doi.org/10.1097/yco.0b013e328345927e
26. Manoli DS, State MW. Autism spectrum disorder genetics and the search for pathological mechanisms. Am J Psychiatry. 2021;178(1):30-8. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20111608
27. Trost B, Engchuan W, Nguyen CM, Thiruvahindrapuram B, Dolzhenko E, Backstrom I, et al. Genome-wide detection of tandem DNA repeats that are expanded in autism. Nature. 2020;586(7827):80-6. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2579-z
28. Doan RN, Lim ET, De Rubeis D, Betancur C, Cutler DJ, Chiocchetti AG, et al. Recessive gene disruptions in autism spectrum disorder. Nat Genet. 2019;51(7):1092-8. https://doi.org/10.1038/s41588-019-0433-8
29. Pinto D, Delaby E, Merico D, Barbosa M, Merikangas A, Klei L, et al. Convergence of genes and cellular pathways dysregulated in autism spectrum disorders. Am J Hum Genet. 2014;94(5):677-94. https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.03.018
30. Yuen RKC, Merico D, Bookman M, Howe JL, Thiruvahindrapuram B, Patel RV, et al. Whole genome sequencing resource identifies 18 new candidate genes for autism spectrum disorder. Nat Neurosci. 2017;20(4):602-11. https://doi.org/10.1038/nn.4524
31. Miles JH. Autism spectrum disorders – a genetics review. Genet Med. 2011;13(4):278-94. https://doi.org/10.1097/gim.0b013e3181ff67ba
32. Genovese A, Butler MG. Clinical assessment, genetics, and treatment approaches in autism spectrum disorder (ASD). Int J Mol Sci. 2020;21(13):1-18. https://doi.org/10.3390/ijms21134726
33. Ho KS, Wassman ER, Baxter AL, Hensel CH, Martin MM, Prasad A, et al. Chromosomal microarray analysis of consecutive individuals with autism spectrum disorders using an ultra-high resolution chromosomal microarray optimized for neurodevelopmental disorders. Int J Mol Sci. 2016;17(12):1-13. https://doi.org/10.3390/ijms17122070
34. Woodbury-Smith M, Paterson AD, O'Connor I, Zarrei M, Yuen RKC, Howe JL, et al. A genome-wide linkage study of autism spectrum disorder and the broad autism phenotype in extended pedigrees. J Neurodev Disord. 2018;10(1):20. https://doi.org/10.1186/s11689-018-9238-9
35. Zhou X, Feliciano P, Shu C, Wang T, Astrovskaya I, Hall JB, et al. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. Nat Genet. 2022;54(9):1305-19. https://doi.org/10.1038/s41588-022-01148-2

36. Lombardo MV, Lai MC, Baron-Cohen S. Big data approaches to decomposing heterogeneity across the autism spectrum. Mol Psychiatry. 2019;24(10):1435-50. https://doi.org/10.1038/s41380-018-0321-0

37. Myers SM, Johnson CP, Lipkin PH, Cartwright JD, Desch LW, Duby JC, et al. Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2007;120(5):1162-82. https://doi.org/10.1542/peds.2007-2362

38. Posey DJ, Stigler KA, Erickson CA, McDougle CJ. Antipsychotics in the treatment of autism. J Clin Invest. 2008;118(1):6-14. https://doi.org/10.1172/JCI32483

39. Meza N, Rees R, Escobar Liquitay CM, Franco JVA, Sguassero Y, Williams K, et al. Atypical antipsychotics for autism spectrum disorder: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5:CD015114. https://doi.org/10.1002/14651858.CD014965

40. Shafiq S, Pringsheim T. Using antipsychotics for behavioral problems in children. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(13):1475-88. https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1509069

41. Willner K, Vasan S, Patel P, Abdijadid S. Atypical antipsychotic agents. Annu Rep Med Chem. 2024;21(C):1-9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448156/

42. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6:CD005594. https://doi.org/10.1002/14651858.cd005594.pub3

43. Severance EG, Dickerson FB, Yolken RH. Autoimmune phenotypes in schizophrenia reveal novel treatment targets. Pharmacol Ther. 2018;189:184-96. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.005

44. Youngster I, Zachor DA, Gabis LV, Bar-Chaim A, Benveniste-Levkovitz P, Britzi M, et al. CYP2D6 genotyping in paediatric patients with autism treated with risperidone: a preliminary cohort study. Dev Med Child Neurol. 2014;56(10):990-4. https://doi.org/10.1111/dmcn.12470

45. Dean L. Risperidone therapy and CYP2D6 genotype. In: Medical genetics summaries. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2017. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425795/

46. Panizzutti B, Bortolasci CC, Spolding B, Kidnapillai S, Connor T, Richardson MF, et al. Biological mechanism(s) underpinning the association between antipsychotic drugs and weight gain. J Clin Med. 2021;10(18):1-17. https://doi.org/10.3390/jcm10184095

47. Hutchinson J, Folawemi O, Bittla P, Kaur S, Sojitra V, Zahra A, et al. The effects of risperidone on cognition in people with autism spectrum disorder: a systematic review. Cureus. 2023;15(9):e43689. https://doi.org/10.7759/cureus.45524

48. Maneeton N, Maneeton B, Putthisri S, Woottiluk P, Narkpongphun A, Srisurapanont M. Risperidone for children and adolescents with autism spectrum disorder: a systematic review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2018;14:1811-20. https://doi.org/10.2147/ndt.s151802

49. Gettu N, Saadabadi A. Aripiprazole. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547739/

50. Tuplin EW, Holahan MR. Aripiprazole, a drug that displays partial agonism and functional selectivity. Curr Neuropharmacol. 2017;15(8):1192-207. https://doi.org/10.2174/1570159X15666170413115754

51. Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Psychiatr Pol. 2017;51(6):1059-77. https://doi.org/10.12740/pp/65307

52. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). Cochrane Database Syst Rev. 2016;6:CD009043. https://doi.org/10.1002/14651858.cd009043.pub3

53. Kurisu K, Yoshiuchi K. Comparison of antipsychotics for the treatment of patients with delirium and QTc interval prolongation: a clinical decision analysis. Front Psychiatry. 2021;12:687414. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.609678

54. Stogios N, Smith E, Bowden S, Tran V, Asgariroozbehani R, McIntyre WB, et al. Metabolic adverse effects of off-label use of second-generation antipsychotics in the adult population: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychopharmacology. 2022;47(3):664-72. https://doi.org/10.1038/s41386-021-01163-7

55. Jiwanmall S, Gopalakrishnan R, Kuruvilla A. Tardive laryngeal dystonia with risperidone – a case report. Indian J Psychiatry. 2021;63(3):306-8. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_340_20

56. Pondé MP, Freire ACC. Increased anxiety, akathisia, and suicidal thoughts in patients with mood disorder on aripiprazole and lamotrigine. Case Rep Psychiatry. 2015;2015:419746. https://doi.org/10.1155/2015/419746

57. Prado CM. Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2018. Available from: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-06062016-113945/

58. Pondé MP, Freire ACC. Farmacogenômica e doença cardiovascular: onde estamos e para onde vamos. Arq Bras Cardiol. 2020;115(4):690-700. https://doi.org/10.36660/abc.20200151

59. Kawashima A, Satta Y. Substrate-dependent evolution of cytochrome P450: rapid turnover of the detoxification-type and conservation of the biosynthesis-type. PLoS One. 2014;9(6):e100059. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100059

60. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. 2013;138(1):103-41. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

61. Nahid NA, Johnson JA. CYP2D6 pharmacogenetics and phenoconversion in personalized medicine. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2022;18(11):769-84. https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2160317

62. Henriques TB. Estudo de frequência de polimorfismos em genes envolvidos no risco de efeitos adversos da risperidona em uma amostra da população brasileira [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2015.

63. Skadrić I, Stojković O. Defining screening panel of functional variants of CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4 genes in Serbian population. Int J Legal Med. 2020;134(2):433-9. https://doi.org/10.1007/s00414-019-02234-7

64. Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(2):111-22. https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01548.x

65. Zhou J, Blundell J, Ogawa S, Kwon CH, Zhang W, Sinton C, et al. Pharmacological inhibition of mTORC1 suppresses anatomical, cellular, and behavioral abnormalities in neural-specific Pten knock-out mice. J Neurosci. 2009;29(6):1773-83. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5685-08.2009

66. Laika B, Leucht S, Heres S, Steimer W. Intermediate metabolizer: increased side effects in psychoactive drug therapy. The key to cost-effectiveness of pretreatment CYP2D6 screening? Pharmacogenomics J. 2009;9(6):395-403. https://doi.org/10.1038/tpj.2009.23

67. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. Recommendations for clinical CYP2D6 genotyping allele selection: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. J Mol Diagn. 2021;23(9):1047-64. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.013

68. Lopes GS, Lopes JL, Bielinski SJ, Armasu SM, Zhu Y, Cavanaugh DC, et al. Identification of sex-specific genetic associations in response to opioid analgesics in a White, non-Hispanic cohort from Southeast Minnesota. Pharmacogenomics J. 2022;22(2):117-25. https://doi.org/10.1038/s41397-022-00265-9

69. Scantamburlo G, Tziolia K, Zopf M, Bernardinelli E, Soyal SM, Civello DA, et al. Allele drop out conferred by a frequent CYP2D6 genetic variation for commonly used CYP2D6*3 genotyping assays. Cell Physiol Biochem. 2017;43(6):2297-309. https://doi.org/10.1159/000484380

70. Kane M. CYP2D6 overview: allele and phenotype frequencies. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2021. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574601/

71. Alvarado AT, Ybañez-Julca R, Muñoz AM, Tejada-Bechi C, Cerro R, Quiñones LA, et al. Frequency of CYP2D6*3 and *4 and metabolizer phenotypes in three mestizo Peruvian populations. Pharmacia. 2021;68(4):891-8.

72. Leitão LPC, Souza TP, Rodrigues JCG, Fernandes MR, Santos S, Santos NPC. The metabolization profile of the CYP2D6 gene in Amerindian populations: a review. Genes (Basel). 2020;11(3):1-12. https://doi.org/10.3390/genes11030262