

IMPACTO DE VARIANTES GENÉTICAS EM *OPRM1* NAS REAÇÕES ADVERSAS E TROCA DE MEDICAMENTOS OPIOIDES DE PACIENTES COM CÂNCER DE PULMÃO

Palavras-Chave: farmacogenética, opioides, dor crônica

Autores(as):

JOSÉ AUGUSTO SAKAE DEFENDE, FCF-UNICAMP; BRUNA ÉVELYN BRIOTTO LIMA, FCM - UNICAMP; JULIA TIEMI SIGUEMOTO, FCM - UNICAMP; GIOVANA FERNANDA SANTOS FIDELIS, FCM - UNICAMP; NADINE DE GODOY TORSO, FCM - UNICAMP; YASMIM GABRIELE MATOS, FCM - UNICAMP; ISABELLA AMARAL MUNIZ, FCF - UNICAMP; JOÃO EDUARDO CASTELANO DA SILVA, FCF - UNICAMP; MARIANA VIEIRA MORAU, FCF - UNICAMP; CLARISSA LOURENÇO DE CASTRO - INCA; LUIZ CARLOS DA COSTA JUNIOR - INCA; PAULO CALEB JÚNIOR LIMA SANTOS - UNIFESP; SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN, FCM - UNICAMP; AMANDA CANATO FERRACINI, FCM - UNICAMP; PRISCILA GAVA MAZZOLA, FCF - UNICAMP; MAURICIO WESLEY PERROUD JUNIOR, FCM - UNICAMP; CAROLINA DAGLI-HERNANDEZ, FCF – USP; EDER DE CARVALHO PINCINATO, FCM – UNICAMP; Prof^(a). Dr^(a). PATRICIA MORIEL (orientadora), FCF - UNICAMP.

INTRODUÇÃO:

O câncer de pulmão é o mais comum e letal no mundo, com cerca de 32.560 novos casos estimados para o ano de 2025 (1). Ele é responsável por aproximadamente 18,6% das mortes por câncer, com taxa de mortalidade de até 86% nos cinco anos após o diagnóstico (2,3).

Dentre os sintomas provocados pelo câncer, a dor crônica é um dos mais relatados pelos pacientes, afetando quase metade destes, especialmente em estágios avançados da doença (4). Ela é definida como dor com duração superior a 3 meses e pode ter origem multifatorial, envolvendo inflamação, compressão dos tecidos por invasão tumoral, ou lesão nervosa. Apesar de estar ligada à piora da qualidade de vida, ela ainda é frequentemente negligenciada no tratamento oncológico, com cerca de 40% dos pacientes recebendo analgesia inadequada, o que pode impactar diretamente na sua sobrevida. (5).

A modulação da dor crônica oncológica é majoritariamente feita por medicamentos opioides, que atuam principalmente nos receptores μ para bloquear a transmissão da dor, sendo prescritos para cerca de 60% dos pacientes com câncer em algum momento do tratamento (6-8). Para auxiliar no manejo da dor, a Organização Mundial da Saúde recomenda um esquema escalonado de analgesia, adaptado à intensidade da dor, baseado em opioides fracos (dor moderada) ou fortes (dor intensa), associados ou não a coadjuvantes, que incluem o paracetamol ou os anti-inflamatórios não esteroidais (9). Contudo, a resposta aos opioides apresenta ampla variabilidade entre os pacientes, tanto em efetividade quanto na ocorrência de Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), heterogeneidade que pode ser parcialmente atribuída a fatores genéticos. (10)

Aspectos como ancestralidade e alterações genéticas, como as variantes de nucleotídeo único (SNVs), podem influenciar na atividade metabólica, de transporte ou de alvos moleculares dos fármacos (15). No caso dos opioides, as variantes do gene *OPRM1*, responsável por codificar os receptores μ -opioides, podem afetar sua efetividade enquanto analgésico e levar a maior incidência de RAMs, como a constipação e prurido. Entretanto, até o momento, há poucas evidências sobre a associação entre variantes no gene *OPRM1* e a resposta terapêutica ou as RAMs aos opioides.

Uma vez que a diminuição da efetividade e a ocorrência de RAMs podem causar alterações ou interrupções do tratamento da dor crônica, seu impacto na qualidade de vida dos pacientes é evidente. Portanto,

estudos que avaliem a influência de SNVs em genes relacionados aos opioides são fundamentais para limitar prejuízos e otimizar a terapia, principalmente na população brasileira, grupo geneticamente diverso e que apresenta poucos estudos quanto à sua farmacogenética. Por isso, o objetivo do estudo foi avaliar a associação entre SNVs no gene *OPRM1* à troca dos medicamentos opioides durante o manejo da dor, às RAMs e à ancestralidade genética em pacientes com câncer de pulmão submetidos à terapia analgésica com opioide.

MATERIAL E MÉTODO:

Este é um estudo de coorte observacional e retrospectivo, com coleta de dados clínicos e demográficos a partir de prontuários médicos. Adicionalmente, foi realizada uma entrevista no momento da coleta da amostra biológica, com o objetivo de complementar e validar informações não disponíveis nos prontuários.

A coleta foi conduzida no período entre setembro de 2024 e julho de 2025, no Ambulatório de OncoPneumologia, localizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP), gerando um número inicial de 36 pacientes. Além desses, foram incorporados 11 pacientes provenientes de projetos anteriores conduzidos pelo mesmo grupo de pesquisa, oriundos do Centro de Apoio Integrado à Saúde da Mulher (CAISM/UNICAMP) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA). Neste estudo, foram incluídos pacientes adultos, diagnosticados com câncer de pulmão, que fizeram uso de opioides devido a dor crônica, e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, totalizando 47 pacientes (INCA CAAE: 20406413.6.0000.5274; UNICAMP CAAE: 57829316.1.0000.5404; 20406413.6.3001.5404; 79448924.2.0000.5404).

As amostras de DNA genômico foram obtidas exclusivamente a partir de saliva/mucosa bucal, coletada através de um swab bucal, com extração realizada utilizando kit comercial *ReliaPrep™ gDNA Tissue Miniprep System* (Promega).

A genotipagem das variantes genéticas foi realizada por microarray, utilizando o kit *Infinium Global Diversity Array with Enhanced PGx* (GDA PGx; Illumina) na plataforma iScan (Illumina). Os dados brutos gerados foram processados através do pipeline DRAGEN™, considerando-se para este estudo apenas as variantes do tipo SNV.

A análise da ancestralidade foi baseada na biblioteca EthSEQ para R, com o modelo de referência "Gencode.Exome", genoma "hg38" e populações do 1000 Genomes Project (africano, europeu, americano, leste-asiático e sul-asiático) (12), utilizando os seguintes critérios: >40% de uma determinada população = [população]; <40% = miscigenado (classificação adicional para caracterizar de modo mais preciso a população brasileira).

Foram analisadas todas as variantes genéticas do gene *OPRM1* relacionadas com medicamentos opioides, conforme catalogadas pela plataforma PharmGKB (11), avaliando-se a frequência alélica do alelo variante e comparando os resultados com os dados do DNA do Brasil Project (13).

Foram avaliados o número de RAMs autorrelatadas e/ou contidas nos prontuários médicos associadas ao uso de analgésicos opioides, de acordo com os Critérios Comuns para Eventos Adversos, (CTCAE, versão 4.03.) (16), sendo elas: vômito, prurido, retenção urinária e constipação. A intensidade da dor foi avaliada através da análise da escala visual numérica (EVN) (14), uma escala de 11 pontos que varia de 0 a 10; os pacientes foram instruídos a considerar 0 como nenhuma dor e 10 como a maior dor que já sentida, atribuindo uma nota relativa à sua dor no momento da entrevista.

Além disso, a caracterização da terapia analgésica foi avaliada pela quantidade de vezes em que houve troca na prescrição do opioide, considerando tanto alterações de dose quanto substituições por outro medicamento. Com base nessas mudanças, as trocas foram classificadas em dois grupos: trocas negativas, caracterizadas por aumento da dose ou substituição por um opioide de maior potência; e trocas positivas, correspondentes à redução da dose ou troca por um opioide de menor potência. Para cada paciente, o número total de trocas foi definido como a soma das trocas positivas e negativas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

No total, foram incluídos 47 pacientes, com idade média de $63,6 \pm 11,3$ anos. A maioria da coorte era do sexo feminino (53,2%), e 80,9% dos participantes se autodeclararam brancos. Quando observamos a ancestralidade genética, 19 (40,4%) pacientes foram classificados como americanos, 18 (38,3%) como europeus, e 10 (21,3%) como miscigenados. A intensidade média da dor no momento da entrevista foi de $4,9 \pm 3,5$, com base em 33 respostas coletadas, sugerindo que o controle da dor com o medicamento ainda não era plenamente eficaz, considerando que zero representa ausência de dor e cinco corresponde a dor moderada.

Entre os medicamentos mais utilizados, a codeína se destaca (80,9%), frequentemente associada ao paracetamol. Em seguida, a morfina foi utilizada por 53,2% dos pacientes, e o tramadol por 44,7%, todos considerando a utilização em algum momento durante a terapia. Sobre os medicamentos concomitantes, a dipirona foi empregada como anti-inflamatório não esteroidal (AINE) concomitante em alguns casos para auxiliar no controle da dor. Além disso, o uso de antidepressivos, como amitriptilina, e anticonvulsivantes, como gabapentina, também foi observado, o que sugere dificuldades na modulação da dor em determinados pacientes. Os dados da caracterização dos medicamentos em uso estão contidos na Tabela 1.

Tabela 1. Medicamentos opioides e de uso concomitante utilizados pelos pacientes durante a terapia da dor crônica oncológica durante o tratamento oncológico.

Medicamentos de Uso		Pacientes (n=47)
Medicamentos de uso concomitante (n, %)*	Paracetamol	35 (74,5)
	Dipirona	23 (48,9)
	Omeprazol	16 (34,0)
	Losartana	12 (25,5)
	Amitriptilina	11 (23,4)
	Gabapentina	10 (21,3)
	Salbutamol	9 (19,2)

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes.* que apareceram pelo menos 10 vezes no total de prescrições avaliadas.

Em relação às RAMs, foram observadas poucas notificações e, entre os casos relatados, a maioria apresentou grau leve. A constipação foi a RAM mais frequentemente mencionada (38,0%) (Tabela 2). A análise estatística univariada não demonstrou correlação entre RAMs e SNVs.

Tabela 2. Frequência de reações adversas ao medicamento opioide descritas pelos pacientes do estudo.

Reação Adversa	Grau 0 (n, %)	Grau 1 (n, %)	Grau 2 (n, %)	Grau 3 (n, %)	Grau 4 (n, %)
Prurido (n = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	-	-	-
Vômitos (n = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	-	-
Retenção Urinária (n = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	-	-	-
Constipação (n = 47)	29 (61,7)	9 (19,2)	8 (17,0)	1 (2,1)	-

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes.

A tabela 3 demonstra a frequência das variantes estudadas para o gene *OPRM1* comparadas a frequência alélica do DNA do Brasil Project (13). Podemos observar que a frequência encontrada no nosso estudo é similar à relatada previamente.(13)

Tabela 3. Frequência das variantes estudadas para o gene *OPRM1* comparando a frequência alélica destas com a frequência do Brasil project (13)

Variante	Troca do	Homozigoto	Heterozigoto	Homozigoto	Frequência	Frequência

	Nucleotídeo	Referência (n, %)	(n, %)	Variante (n, %)	Alélica do Alelo Variante (%)	Alélica do Brasil Project do Alelo Variante(%)
rs1799971	A>G	39 (83,0)	6 (12,8)	2 (4,2)	10,6	14,9
rs9479757	G>A	39 (83,0)	7 (14,9)	1 (2,1)	9,6	11,3
rs589046	C>T	21 (44,7)	22 (46,8)	3 (6,4)	31,9	35,5
rs548646*	T>C	2 (4,3)	26 (55,3)	16 (34,0)	62,8	66,4
rs648893*	A>G	27 (57,5)	18 (38,3)	1 (2,1)	21,3	15,5
rs495491	A>G	21 (44,7)	22 (46,8)	3 (6,4)	31,9	35,6
rs510769	C>T	24 (51,1)	19 (40,4)	3 (6,4)	28,7	24,9
rs10457090	A>G	44 (93,6)	3 (6,4)	0 (0,00)	3,2	3,4
rs609148	G>A	27 (57,5)	19 (40,4)	1 (2,1)	22,3	18,3
rs3778156	A>G	33 (70,2)	13 (27,7)	1 (2,1)	15,9	15,7

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes. *rs548646 e rs648893 tiveram alguns genótipos de pacientes não identificados, totalizando 2 (4,2%) e 1 (2,1%) respectivamente.

Em relação às trocas no tratamento com opioides, a maioria dos pacientes necessitaram de alguma alteração na terapia, sendo que aproximadamente metade apresentou pelo menos uma troca negativa ao longo do tratamento. Para investigar essa associação, todas as variantes genéticas descritas na Tabela 3 foram analisadas e correlacionadas com a ocorrência de trocas negativas. Os pacientes foram divididos em dois grupos: aqueles que não necessitaram de trocas negativas; e os que tiveram uma ou mais trocas durante a terapia analgésica. Os dados referentes à troca de medicação opioide na terapia estão demonstrados na tabela 4.

Tabela 4. Trocas de medicamento opioide durante a terapia.

Trocas	0 (n, %)	1 (n, %)	2 (n, %)	3 (n, %)	4 (n, %)
Negativas (n = 47)	23 (48,94)	13 (27,66)	7 (14,89)	4 (8,51)	-
Positivas (n = 47)	33 (70,21)	14 (29,79)	-	-	-
Totais (n = 47)	20 (42,56)	11 (23,40)	8 (17,02)	5 (10,64)	2 (4,26)

Legenda: n, número absoluto de participantes; %, frequência relativa de participantes.

Dentre todas as variantes estudadas, a rs3778156 foi a única a apresentar associação estatisticamente significativa com a troca negativa de opioides ($p = 0,0243$; teste exato de Fisher). A análise considerou indivíduos portadores do alelo variante (genótipos AG + GG) versus homozigotos para o alelo de referência (genótipo AA). O odds ratio foi de 5,64 (IC 95%: 1,41 – 20,96), indicando que indivíduos portadores da variante apresentaram mais de 5 vezes maior chance de necessitar troca de opioide em comparação aos homozigotos de referência.

A frequência alélica do alelo variante da rs3778156 foi analisada em relação à ancestralidade, revelando que as populações americanas e europeias apresentaram perfis semelhantes, com frequências alélicas mais elevadas (21,1% e 16,7%, respectivamente), enquanto a população miscigenada apresentou a menor frequência alélica. Contudo, não houve significância estatística ($p=0,28$). A tabela 5 demonstra a divisão dos genótipos da variante rs3778156 do gene *OPRM1* por Ancestralidade nos pacientes do estudo.

Tabela 5. Divisão dos genótipos da variante rs3778156 do gene *OPRM1* por Ancestralidade nos pacientes com câncer de pulmão..

Ancestralidade	AA	AG	GG	Freq. Alélica do Alelo Variante
Americano (n=19)	12	6	1	21,1%

Europeu (n=18)	12	6	0	16,7%
Miscigenado (n=10)	9	1	0	5,0%

CONCLUSÕES:

O estudo sugere uma caracterização dos pacientes em tratamento com opioides para dor crônica oncológica, destacando o predomínio do uso de codeína associada ao paracetamol, além da frequência significativa de medicamentos adjuvantes, como antidepressivos e anticonvulsivantes, o que reforça os desafios no controle eficaz da dor. Apesar da maioria dos pacientes relatar dor de intensidade moderada, mais da metade necessitou de alterações na terapia, com destaque para trocas consideradas negativas, como aumento de dose ou substituição por opioides mais potentes.

A análise genética das variantes no gene *OPRM1* revelou uma diversidade significativa na distribuição alélica, com destaque para a rs3778156, única variante associada de forma estatisticamente significativa à necessidade de trocas negativas, sugerindo potencial impacto clínico na resposta ao tratamento. A variação na frequência dessa variante entre os diferentes perfis de ancestralidade genética também aponta para a importância de considerar características genômicas populacionais na personalização da analgesia.

Por fim, embora as RAMs tenham sido pouco notificadas e majoritariamente de grau leve, a constipação destacou-se como a mais prevalente, apesar de não ter sido correlacionada a variantes do gene *OPRM1*. Os achados reforçam a necessidade de estratégias terapêuticas mais individualizadas, que considerem tanto os aspectos clínicos quanto genéticos, visando otimizar a eficácia e segurança no manejo da dor com opioides em pacientes oncológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>. Acesso em: 24 mar. 2024.
2. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. *Cancer today: estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, both sexes, all ages* [homepage na internet]. Lyon: IARC, 2018. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/home>. Acesso em: 28 abr. 2024.
3. OLIVEIRA, P. I. et al. Comparison of the quality of life among persons with lung cancer, before and after the chemotherapy treatment. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 21, n. 3, p. 787–794, jun. 2013.
4. ZHANG, B. et al. Prevalence and management of pain in lung cancer patients in northern China: a multicenter cross-sectional study. *Thoracic Cancer*, Hoboken, v. 13, n. 11, p. 1684–1690, jun. 2022.
5. SNIJDERS, R. A. H. et al. Update on prevalence of pain in patients with cancer 2022: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancers*, Basel, v. 15, p. 591, 2023.
6. HIGGINSON, I. J.; GAO, W. Opioid prescribing for cancer pain during the last 3 months of life: associated factors and 9-year trends in a nationwide United Kingdom cohort study. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 30, n. 35, p. 4373–4379, 2012.
7. ZIEGLER, L. et al. Opioid prescribing for patients with cancer in the last year of life: a longitudinal population cohort study. *Pain*, Philadelphia, v. 157, n. 11, p. 2445–2451, 2016.
8. FREDHEIM, O. M. et al. Prescriptions of analgesics during complete disease trajectories in patients who are diagnosed with and die from cancer within the five-year period 2005–2009. *European Journal of Pain*, Hoboken, v. 21, n. 3, p. 530–540, 2017.
9. VLEIVA-VASQUEZ, O.; PEREZ-CRUZ, P. Paracetamol as an adjuvant to opioids for cancer pain management. *Revista Médica de Chile*, Santiago, v. 149, n. 6, p. 899–905, jun. 2021.
10. CREWS, K. R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Hoboken, v. 110, n. 4, p. 888–896, out. 2021.
11. WHIRL-CARRILLO, M. et al. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Hoboken, v. 110, n. 3, p. 563–572, set. 2021.
12. 1000 GENOMES PROJECT CONSORTIUM. A global reference for human genetic variation. *Nature*, London, v. 526, n. 7571, p. 68–74, 29 set. 2015.
13. DNA DO BRASIL. *Variant Browser*. Disponível em: https://lookerstudio.google.com/u/2/reporting/4b3cb1c9-5f26-4278-98d5-9fcb68432ba4/page/p_isjqk0xugd?s=hRdwUhMcftc. Acesso em: 30 maio 2025.
14. BREIVIK, H. et al. Assessment of pain. *British Journal of Anaesthesia*, Oxford, v. 101, n. 1, p. 17–24, jul. 2008.
15. WENG, L. et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomics*, London, v. 14, n. 3, p. 315–324, fev. 2013.
16. NCI, NIH, D. Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. NIH Publication vol. 4, 2009.