

GIOVANA MARIA WECKWERTH

Farmacogenética clínica dos enantiômeros do ibuprofeno após exodontias de terceiros molares inferiores

Clinical pharmacogenetics of ibuprofen enantiomers after lower third molar surgeries

Tese constituída por artigos apresentada à Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração Biologia Oral.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Ferreira dos Santos
Co-orientador: Prof. Dr. Leonardo Rigoldi Bonjardim

Versão Corrigida

BAURU
2020

RESUMO

Os anti-inflamatórios não esteroidais estão disponíveis no mercado e são altamente consumidos pela população para o controle de processos inflamatórios dolorosos crônicos e agudos. A extração de terceiros molares inferiores é o modelo preconizado para a avaliação do efeito de fármacos, pois esse procedimento gera dor, edema e trismo. A família do citocromo P450 (CYP) principalmente os genes CYP2C8 e CYP2C9 são responsáveis pela metabolização dos AINES. Nesse contexto a farmacogenética, área da farmacologia que estuda a contribuição de polimorfismos e fatores genéticos para a variabilidade das respostas individuais ao metabolismo dos fármacos, vem crescendo e obtendo resultados com sua utilização clínica. Além da possível influência de biomarcadores genéticos e teciduais, o sistema inibitório descendente da dor também pode impactar na resposta e efeitos dos AINES, e uma maneira de verificar seu funcionamento é por meio da modulação da dor condicionada. Nesse aspecto, o receptor opióide OPRM1, tem sido vastamente estudado pela farmacogenética, devido à sua variação estrutural, e sua função em uma variedade de desordens dolorosas. O receptor opióide μ - (MOR), codificado pelo gene OPRM1, regula naturalmente a resposta analgésica à dor. Variabilidades genéticas no gene OPRM1, particularmente o SNP A118G, têm sido associados a um número de efeitos funcionais. O objetivo deste estudo foi avaliar o elo entre os diferentes haplótipos dos genes CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4 e CYP3A5 e a eficácia clínica do ibuprofeno, após exodontias de terceiros molares inferiores em relação à dor, edema e trismo, reações adversas, necessidade de utilização de medicação analgésica de socorro e satisfação do paciente em relação ao medicamento com a sua capacidade de modulação de dor condicionada pré-operatória. Avaliou-se também, a relação entre os diferentes haplótipos do gene OPRM1 e COMT as concentrações salivares das citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-6, IFN- γ e TNF- α), e a modulação de dor condicionada pré-operatória. Foi feito o sequenciamento genético dos 200 pacientes brasileiros, com DNA genômico extraído de sua saliva, dos genes CYP2C8, CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, OPRM1 e COMT, utilizando o instrumento MiSeq® System (Illumina®) com um comprimento de leitura de 2 x 78bp, para verificação de possíveis novas correlações destes genes com a dor pós-operatória e modulação de dor, na Kailos Genetics, Inc. em Huntsville, Alabama, Estados Unidos da América.

PALAVRAS-CHAVE: Terceiro molar. Ibuprofeno. Dor Facial. Farmacogenética. Cirurgia Bucal.

ABSTRACT

Clinical pharmacogenetics of ibuprofen enantiomers after lower third molar surgeries

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are over-the-counter agents frequently consumed by the population in order to control chronic pain and also acute pain after inflammatory processes. Extraction of lower third molars is recommended for evaluation of the NSAIDs effect since it generates pain, swelling and trismus. Metabolism of NSAIDs is mainly dependent on the family of cytochrome P450 (CYP), more precisely CYP2C8 and CYP2C9 genes. In this context, pharmacogenetics, which studies the contribution of polymorphisms and genetic factors to the individual variability of responses to drug metabolism, is growing and starting to show results regarding the clinical use of drugs. In addition, the possible influence of genetic and tissue biomarkers at the descending inhibitory system of pain, may also impact the response and effects of NSAIDs, and this inhibitory system could be checked through the modulation of conditioned pain. In this aspect, the OPRM1 opioid receptor has been widely studied by pharmacogenetics, due to the structural variation, and its function in a variety of painful disorders. The μ -opioid receptor (MOR), encoded by the OPRM1 gene naturally regulates the analgesic response to pain. Genetic variabilities in the OPRM1 gene, particularly A118G SNP have been associated with a number of functional purposes. Thus, the aim of this study was assess the link between the different haplotypes of CYP2C8, CYP2C9 CYP1A2, CYP3A4 and CYP3A5 genes and the clinical efficacy of ibuprofen after lower third molar extractions regarding pain, swelling and trismus, adverse reactions, the amount of pain medication used, the patient's satisfaction with the drug and the influence of the ability on preoperative modulation of conditioned pain. The relationship between the different haplotypes of the OPRM1 and COMT gene was also evaluated, the salivary concentrations of the pro-inflammatory cytokines (IL-2, IL-6, IFN- γ and TNF- α), and the modulation of pre-operative. The genetic sequencing of 200 Brazilian patients was carried out, with genomic DNA extracted from their saliva, from the genes CYP2C8, CYP2C9 CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, OPRM1 and COMT, using MiSeq® System (Illumina®) instruments with a 2 x 78bp read length, to check for possible new correlations of these genes with postoperative pain and modulation of pain, at Kailos Genetics, Inc. in Huntsville, Alabama, United States of America.

Keywords: Third Molar. Ibuprofen. Facial Pain. Pharmacogenetics. Oral Surgery.