

O teste da enzima DPD no tratamento quimioterápico com fluoropirimidinas: um procedimento essencial para a vida

DOI: 10.5281/zenodo.10001160

Victoria Pires da Silva^{*a}

Henricks¹ discuss in the reference article the need for mandatory deficiency test of the enzyme dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) as a procedure prior to chemotherapy treatment with fluoropyrimidines, in order to avoid fatalities due to high toxicity of the accumulation of these compounds in the patient's body.

Henricks¹ discutem no artigo referencial, a necessidade da obrigatoriedade do teste de deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) como procedimento anterior ao tratamento quimioterápico com fluoropirimidinas, com a finalidade de evitar fatalidades devido a alta toxicidade causada pelo acúmulo destes compostos no corpo do paciente.

Universidade de Brasília - UnB. Campus Darcy Ribeiro - Instituto de Química.

^{*E-mail:} vickiprs@gmail.com

Recebido em 31 de agosto de 2023,

Aceito em 30 de setembro de 2023,

Publicado em 31 de outubro de 2023.

Introdução

No mundo atual, há diariamente o desenvolvimento de novas pesquisas e tecnologias com a função de melhorar a qualidade de vida do ser humano. Mesmo com a constante evolução da ciência, pessoas morrem todos os dias vítimas de doenças que o homem não pode controlar, dentre estas, o câncer. De acordo com o relatório sobre o câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2020, 18,1 milhões de pessoas foram diagnosticadas com a enfermidade em 2018 e destes cerca de 9 milhões faleceram. Dentre estes diagnósticos, o câncer colorretal foi um dos mais reincidentes na população global.²

No Brasil, o tratamento padrão do câncer localizado na parte do cólon ou do reto no intestino grosso, mais conhecido como câncer colorretal, ocorre por meio de uma cirurgia para a retirada do tumor maligno causador da enfermidade e, após a operação, alguns pacientes em estágios mais avançados da doença fazem a quimioterapia complementar, a qual é um procedimento quimioterápico feito para evitar a recorrência do tumor nessa região.³ A quimioterapia profilática, citada anteriormente, é feita por meio de compostos baseados na fluoropirimidina, como a capecitabina e a 5-fluorouracil.³ Os medicamentos citados são amplamente utilizados em todo o mundo para o tratamento do câncer devido ao seu histórico de sucesso em diversos pacientes, contudo, uma parcela dos pacientes apresentam sensibilidade ao medicamento, o que ocasiona uma alta toxicidade a ele. Esse efeito adverso ocorre devido a mutações genéticas associadas à deficiência completa ou parcial da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD), a qual é essencial para o catabolismo das fluoropirimidinas no corpo humano.¹

Metodologia

Para o desenvolvimento deste QuiArtigo, foram utilizados o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), o *Google Scholar* e o Portal da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). As pesquisas foram feitas por meio de palavras chaves, dentre as quais estão “fluoropirimidinas”, “5-fluorouracil”, “enzima DPD” e “câncer”.

Para o desenvolvimento da pesquisa feita no artigo referencial¹, Henricks¹ analisa o caso de um paciente diagnosticado com sigmoide adenocarcinoma, um tumor maligno na parte do cólon sigmóide com origem no tecido epitelial glandular, e com deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD). O paciente foi submetido à análise genética e foi descoberta sua deficiência completa da enzima DPD, com essa análise, foi possível a realização do tratamento por meio da redução da quantidade de capecitabina. O teste feito antes da quimioterapia foi essencial para evitar uma alta toxicidade no corpo do paciente, o que poderia ocasionar sua morte.¹

Resultados e discussão

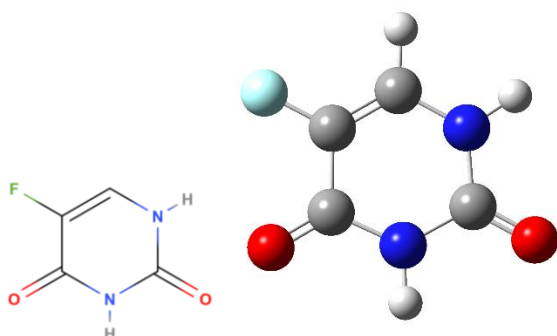
As células do corpo humano constantemente se multiplicam de uma forma ordenada em que é possível diferenciar as características das células presentes em determinadas partes do corpo humano, esse processo de crescimento celular é chamado de mitose e, de forma simplista, ele ocorre de forma que uma célula inicial se divide e origina duas novas células.⁴ O câncer é um tumor maligno caracterizado pelo crescimento

anormal de células não diferenciadas que podem invadir outros tecidos e órgãos distintos do qual ele está localizado.⁴

A 5-fluorouracil é uma droga muito utilizada para o tratamento do câncer e é um composto sintético baseado nas fluoropirimidinas. As fluoropirimidinas que são indicadas como tratamento visam interromper esse crescimento celular desordenado. Esses compostos são derivados sintéticos das pirimidinas, que são compostos aromáticos heterocíclicos e são uma unidade estrutural dos ácidos nucleicos, que formam o RNA e o DNA, moléculas essenciais para a vida.⁴

A droga 5-fluorouracil, de fórmula molecular $C_4H_3FN_2O_2$, é um análogo da uracila, uma base nitrogenada do RNA, o que as difere é que na 5-fluorouracil há um átomo de flúor que substitui um hidrogênio na posição 5 da cadeia carbônica da molécula.⁵ De acordo com o Sistema Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS), algumas advertências de perigo da molécula fluorouracil são: toxicidade aguda de perigo oral, possível mutagenicidade de células e toxicidade específica de órgãos devido a exposição prolongada.⁵

Figura 1. Estrutura Química da 5-fluorouracil.⁵



A 5-fluorouracil é uma molécula considerada antimetabólica, ou seja, ela interrompe o processo metabólico normal de uma célula. Por meio da sua incorporação nessa célula, ela inibe a atividade da enzima timidilato sintase, o que impede o processo de síntese da timina, uma pirimidina essencial para a replicação do DNA, e consequentemente interfere na síntese do DNA, o que ocasiona a morte das células.⁵

No momento em que a droga capecitabina é administrada no corpo do paciente, ela é convertida na molécula 5-fluorouracil, uma molécula altamente tóxica para o ser humano e, em seguida, cerca de 80% a 90% desta fluoropirimidina é catabolizada pela enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD).¹ Essa enzima é importante pois limita a ação da 5-

fluorouracil e evita o seu acúmulo e maior concentração no corpo, o que gera alta toxicidade que pode resultar em fatalidades. No caso de um paciente com deficiência de DPD, deve-se calcular a quantidade de medicamento a ser administrado e este deverá ser reduzido de forma expressiva, pois caso seja aplicado nesse paciente a mesma dose utilizada em pessoas que não possuem deficiência de DPD, as consequências são uma severa toxicidade e alta possibilidade de fatalidade.

A Agência Europeia de medicamentos (EMA), responsável por controlar medicamentos na União Europeia, indicou em protocolo de tratamento oncológico a necessidade de serem feitos testes para saber se o paciente possui deficiência da enzima DPD antes da quimioterapia com fluoropirimidinas com a finalidade de evitar toxicidade e mortes causadas por esse fármaco, que é uma substância essencial para a formulação do medicamento 5-fluorouracil.⁶

No Brasil, o manual de bases técnicas em oncologia de 2022 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) concentra diversas portarias do Ministério da Saúde acerca do tratamento oncológico, porém, não menciona a necessidade do teste da enzima DPD antes do uso da quimioterapia complementar com fluoropirimidinas, que é essencial para a segurança deste tratamento.³

Conclusões

De forma geral, o estudo feito demonstrou de forma satisfatória a necessidade da obrigatoriedade de testes da enzima DPD e do desenvolvimento de novos testes que sejam mais precisos. A toxicidade ao medicamento 5-fluorouracil devido a deficiência da enzima capaz de catabolizar esse composto é um grande problema relacionado ao tratamento quimioterápico com esse medicamento e o estudo de caso do artigo de referência¹ trouxe dados que demonstram que é possível fazer a quimioterapia profilática com o medicamento com base de fluoropirimidina mesmo em um paciente que não tenha a enzima DPD, por meio da redução da dose do medicamento.

No que tange aos testes relacionados a deficiência da enzima dihidropirimidina desidrogenase, alguns países, principalmente da Europa, incentivam os médicos oncologistas a fazerem estes testes em seus pacientes antes do início do tratamento quimioterápico. Entretanto, mesmo que esse teste seja essencial, no Brasil há uma carência de informação sobre o perigo da quimioterapia complementar com 5-fluoracil e de incentivo aos médicos para que seus pacientes façam exames

que identifiquem a deficiência da enzima DPD, o que causa mortes e graves sequelas que possivelmente poderiam ser evitadas, como o caso da paciente do artigo referencial.

Contribuições por Autor

A resenha sobre o artigo em referência e a inclusão de algumas observações são de Victoria Pires da Silva.

Conflito de interesse

Não há conflito de interesses.

Agradecimentos

Agradeço ao PET-Química/IQ/UnB, à Secretaria de Educação Superior do Ministério da Educação (SeSU/MEC) e ao Decanato de Ensino de Graduação (DEG/UnB) pelo apoio ao Programa de Educação Tutorial pela bolsa concedida. Ao Instituto de Química (IQ/UnB) e à Universidade de Brasília pelo suporte e espaço fornecidos.

Notas e referências

- 1 L. M. Henricks, E. J. M. Siemerink, H. Rosing, J. Meijer, S. M. I. Goorden, A. M. Polstra, L. Zoetekouw, A. Cats, J. H. M. Schellens and A. B. P. van Kuilenburg, Capecitabine-based treatment of a patient with a novel DPYD genotype and complete dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, *Int. J. Cancer*, 2018, **142**, 424–430.
- 2 World Health Organization, *WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all*, World Health Organization, Geneva, 2020.
- 3 Manual de Bases Técnicas da Oncologia - SIA/SUS, <https://www.inca.gov.br/publicacoes/manuais/manual-de-bases-tecnicas-da-oncologia-sia-sus>, (accessed 28 August 2023).
- 4 A. Gölcü, H. Muslu, D. Kiliçaslan, M. Çeşme, Ö. Eren, F. Ataş and I. Demirtaş, The new generation drug candidate molecules: Spectral, electrochemical, DNA-binding and anticancer activity properties, *J. Mol. Struct.*, 2016, **1119**, 96–109.
- 5 EMA, EMA recommendations on DPD testing prior to treatment with fluorouracil, capecitabine, tegafur and flucytosine, <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommendations-dpd-testing-prior-treatment-fluorouracil-capecitabine-tegafur-flucytosine>, (accessed 28 August 2023).