

Impacto da fenoc conversão da via CYP2D6 na segurança do metoprolol: uma revisão integrativa e análise preditiva *in silico*

Thalita Sousa Gonçalves¹, Lara Soares Sena¹, Luanny Sampaio Santana¹, George Yuri Souza Alves¹, Paula Cristina Bento Bessa¹, Layla Matos Valasques²

¹ Discente do Curso de Medicina, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Jequié-BA, Brasil.

² Farmacêutica. Mestre pelo Programa Multicêntrico em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), Jequié-BA, Brasil.

thalita.goncalves@mensa.org.br

INTRODUÇÃO

O metoprolol é um betabloqueador seletivo amplamente utilizado no manejo de condições cardiovasculares, possuindo uma farmacocinética dependente em aproximadamente 80%¹ da isoenzima CYP2D6. Um fenômeno farmacológico relevante nesse contexto é a fenoc conversão, que ocorre quando a administração concomitante de inibidores enzimáticos potentes – como a paroxetina e a fluoxetina – mimetiza o fenótipo de metabolizador pobre. Esse processo anula a capacidade metabólica do paciente, independentemente de sua genética original, resultando em elevações perigosas nas concentrações plasmáticas do fármaco e predispondo a ocorrência de eventos adversos graves, como bradicardias iatrogênicas e bloqueios atrioventriculares.

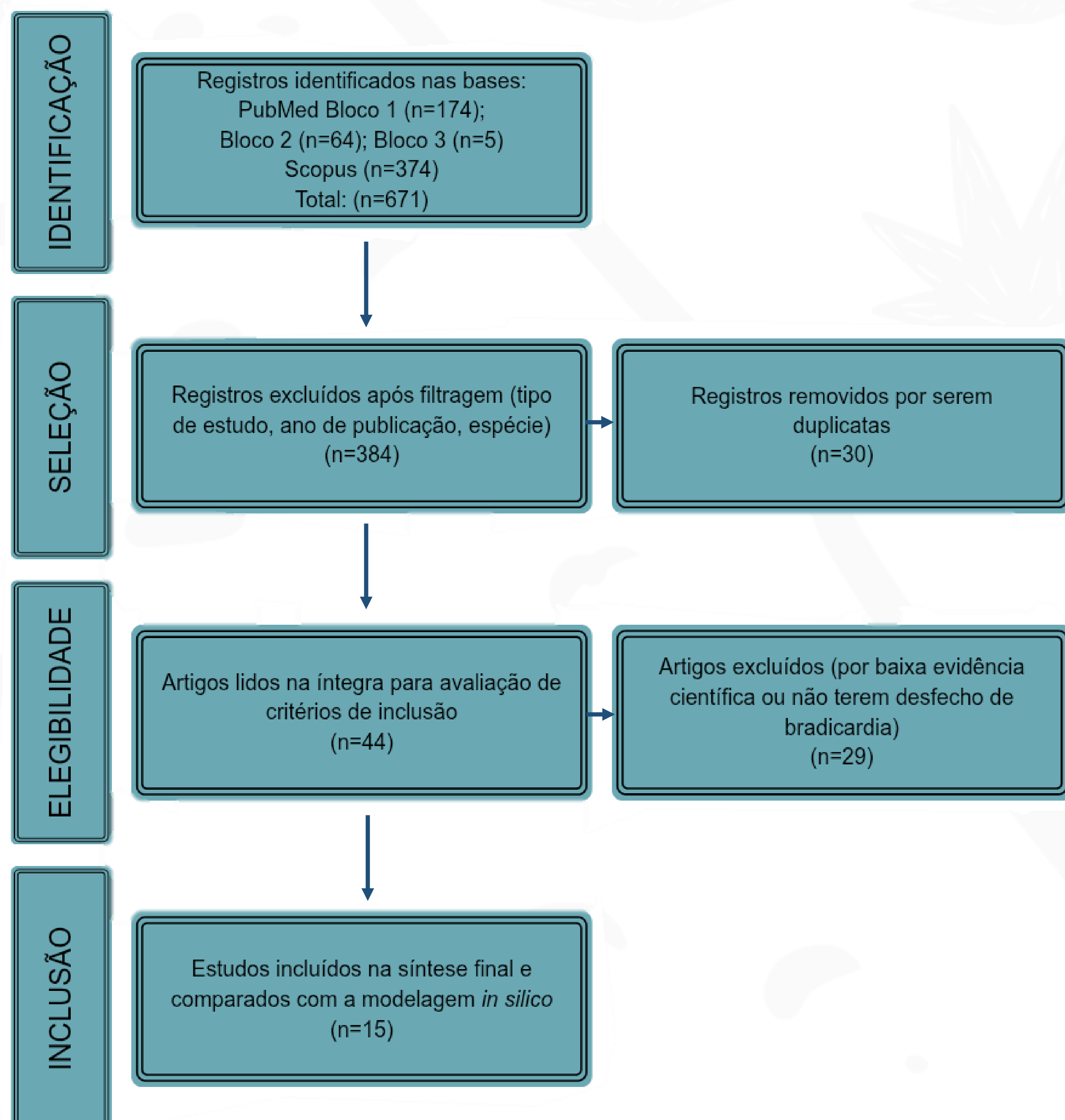
OBJETIVO

Realizar uma revisão integrativa da literatura para analisar as evidências clínicas do impacto da fenoc conversão na segurança do metoprolol e explorar os achados via modelagem computacional a fim de investigar a capacidade de sinalização desse risco.

METODOLOGIA

A investigação fundamentou-se em uma revisão integrativa (com fluxograma exposto na Figura 01) conduzida nas bases de dados PubMed e Scopus, abrangendo o recorte temporal de 2011 a 2026. Foram selecionados 15 artigos de alto impacto, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises, coorte e relatos de caso, com foco em parâmetros de exposição sistêmica (AUC) e desfechos de toxicidade cardíaca. De forma complementar, executou-se análise *in silico* através da plataforma VarDrug, utilizando arquiteturas de aprendizado profundo previamente validadas na literatura, como DNABERT-2 e MolFormer, para mimetizar o estado de inibição enzimática profunda através da variante CYP2D6*4 e prever probabilidades de toxicidade.

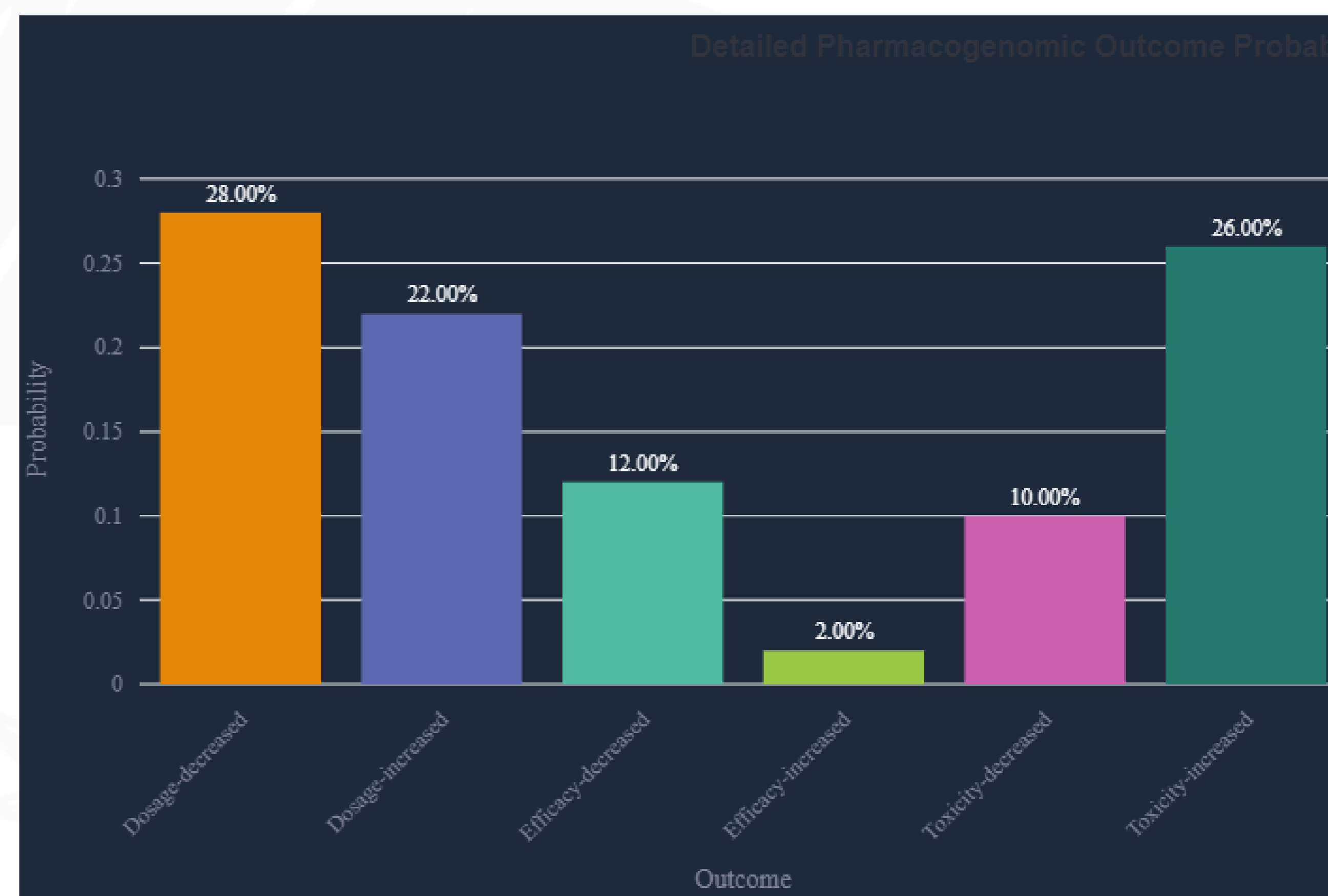
Figura 01 - Fluxograma da seleção das publicações para a revisão integrativa.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

A síntese da literatura evidenciou que a inibição potente da CYP2D6 por fármacos como paroxetina e terbinafina pode elevar a exposição (AUC) ao metoprolol em até cinco vezes, resultando na abolição da estereosseletividade metabólica. Pacientes em estado de fenoc conversão apresentam um risco de bradicardia significativamente superior (OR de 3,86¹), com registros clínicos documentando frequências cardíacas críticas de até 37 bpm² e necessidade de implante de marcapasso. A modelagem preditiva pelo VarDrug corroborou essas evidências ao sinalizar uma maior probabilidade de toxicidade para o cenário de inibição. Enquanto o perfil funcional demonstrou compatibilidade com a titulação padrão, o perfil simulado de fenoc conversão demonstrou probabilidade de redução de dose como o desfecho dominante de 28% (ilustrado pela Figura 02), reforçando a precisão da IA em identificar gargalos metabólicos descritos na clínica.

Figura 02 - Análise preditiva da interação entre o metoprolol e CYP2D6*4 processada via plataforma VarDrug.



CONCLUSÃO

As evidências clínicas consolidadas confirmam a fenoc conversão como um fator de risco determinante para a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares. A convergência entre os dados de mundo real e a predição *in silico* reforça a aplicabilidade de ferramentas de farmacogenômica digital no suporte à decisão clínica hospitalar. Por fim, o monitoramento rigoroso de inibidores da CYP2D6 e a integração de modelos preditivos exploratórios são estratégias essenciais para a antecipação de riscos, promoção da segurança do paciente e otimização da farmacovigilância.

REFERÊNCIAS

¹ Meloche M. et. al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: a systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol, p. 1015-1033, 2020.

² Bebawi E. et. al. A metoprolol-terbinafina combination induced bradycardia. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, p. 295-299, 2015.

AGRADECIMENTOS

