

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Identificação de reações adversas a medicamentos  
possivelmente relacionadas à farmacogenômica em um hospital  
público do Sul do Brasil**

Amanda Cristofoli Camargo

Porto Alegre  
2021

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**Identificação de reações adversas a medicamentos  
possivelmente relacionadas à farmacogenômica em um hospital  
público do Sul do Brasil**

Trabalho apresentado como requisito parcial para  
aprovação na Disciplina de Trabalho de Conclusão  
do Curso de Farmácia da Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul.

Amanda Cristofoli Camargo

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Ursula da Silveira Matte  
Orientadora

Dr.<sup>a</sup> Mariana Rodrigues Botton  
Coorientadora

Porto Alegre  
2021

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha mãe Inês, por me apoiar na realização desse meu sonho e não medir esforços para que eu pudesse realizá-lo. Mãe, sou eternamente grata por todo amor e carinho que sempre teve comigo. Agradeço a toda minha família por sempre torcer por mim e compreender a minha ausência em muitos momentos Cris, Julia, Matheus, pai e Leo. Amo vocês!

Agradeço ao meu namorado Renan, que sempre acreditou no meu potencial e pelo seu apoio incondicional em todos os momentos desde o listão até aqui. Muito obrigada por ser meu parceiro. Eu te amo!

Agradeço a todos meus amigos e colegas que tornaram essa jornada mais fácil e leve. Principalmente a Mariana F., Mariana U. e Martina, pela amizade, apoio e companheirismo em todos esses anos de FacFar. Muito obrigada, amo vocês amigas.

Agradeço à minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dra. Ursula Matte, que abriu as portas do laboratório pra mim e me deu a oportunidade de fazer parte desse grupo incrível que é o CTG do HCPA. Muito obrigada Prof<sup>a</sup> Ursula por me ensinar tanto e me guiar nessa minha trajetória.

Agradeço a minha coorientadora Dra. Mariana Rodrigues Botton por ter me ensinado tanto sobre um tema tão importante e necessário que é a farmacogenética. Pessoa e pesquisadora maravilhosa que sempre esteve disposta a me ajudar em todos os momentos, sou muito grata a ti!

Por fim, gostaria de agradecer a Universidade Federal do Rio Grande do Sul e a Faculdade de Farmácia e todo seu corpo docente por todo conhecimento oferecido a mim e a todos seus alunos. Quero agradecer também a todos os profissionais com quem eu convivi nos estágios, na Farmácia de Manipulação Bellacqua e no LACT da UFRGS, por fazerem parte do meu crescimento e me mostrarem a vida real do farmacêutico.

## RESUMO

**Introdução:** As reações adversas a medicamentos (RAMs) são uma das principais causas de hospitalizações e mortalidade, com importante impacto na saúde pública em todo o mundo. A prevalência de RAMs graves no Brasil chega a 3,33%. Muitas dessas reações podem estar relacionadas a genes envolvidos na farmacocinética/farmacodinâmica de medicamentos. **Objetivo:** Identificar a prevalência de RAMs moderadas/graves em um hospital público, que estejam relacionadas a medicamentos com diretrizes farmacogenéticas e estimar o percentual de pacientes com maior risco de desenvolvê-las com base nas frequências alélicas descritas em nossa população. **Métodos:** As informações de RAMs foram coletadas de 2017 a 2019. Foram selecionados os medicamentos com mais RAMs moderadas/ graves e que possuem diretrizes farmacogenéticas. Bases de dados públicas foram utilizadas para estimar a frequência populacional dos genótipos/ fenótipos. **Resultados:** Foram notificadas 587 RAMs, sendo essas reações de maioria moderadas (63%), seguidas de graves (27%). As variantes abordadas demonstraram relevante impacto na população do Sul do Brasil chegando a uma frequência estimada de 0,03% à 64,3% na população. **Conclusão:** RAMs moderadas/graves ocorrem com frequência relevante e parte delas poderia ser evitada com a implementação de testes farmacogenômicos.

**Palavras-chave:** Reação adversa a medicamento. Farmacogenética. Farmacogenômica. Diretriz. Farmacovigilância.

## ABSTRACT

**Introduction:** Adverse drug reactions (ADRs) are one of the main causes of hospitalizations and mortality, with an important impact on public health worldwide. The prevalence of severe ADRs in Brazil reaches 3.33%. Many of these reactions may be related to genes involved in drug pharmacokinetics/ pharmacodynamics. **Aim:** To identify the prevalence of moderate/ severe ADRs in a public hospital that are related to drugs that have pharmacogenetic guidelines and estimate the percentage of patients at higher risk of developing them based on the allelic frequency described in our population. **Methods:** ADR information was collected from 2017 to 2019. Drugs with higher prevalence of moderate/severe ADRs and that have pharmacogenetic guidelines were selected. Databases were used to estimate the population frequency of genotypes/ phenotypes. **Results:** A total of 587 ADRs were reported, and these reactions were mostly moderate (63%), followed by severe (27%). The variants discussed showed a relevant impact on the population of Southern Brazil, reaching an estimated frequency of 0.03% to 64.3% in the population. **Conclusion:** moderate/severe ADRs occur with relevant frequency and part of them could be avoided with the implementation of pharmacogenomic tests.

**Keywords:** Adverse drug reaction. Pharmacogenetics. Pharmacogenomics. Guideline. Pharmacovigilance.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1. Classificação das RAMs de acordo com a gravidade. ....	11
Figura 1. Percentual de RAMs de acordo com a gravidade de 2017 a 2019 .....	19
Figura 2. Fluxograma da seleção dos medicamentos que possuem diretrizes farmacogenéticas e maior prevalência de RAMs moderadas e graves.....	20
Figura 3. Medicamentos que possuem diretrizes farmacogenéticas e as respectivas prevalências de RAMs graves, moderadas e leves notificadas entre 2017 e 2019 no HCPA. ....	21
Figura 4. Estimativa da prevalência dos efeitos indesejados causados pelos medicamentos com diretriz farmacogenética. ....	23

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores absolutos referentes a gravidade e tipo de RAMs para os medicamentos incluídos no estudo. ....	22
Tabela 2. Frequências dos alelos abordados no estudo. ....	23
Tabela 3. Frequências dos genótipos ou fenótipos estimadas no estudo. ....	25

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- RAMs – Reação Adversa a Medicamentos
- OMS – Organização Mundial da Saúde
- OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde
- HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
- UFRGS – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
- ML – Metabolizador Lento
- MU – Metabolizador Ultrarrápido
- MI – Metabolizador Intermediário
- CPIC – *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*
- DPWG – *Dutch Pharmacogenetics Working Group*
- CPNDS – *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*
- DPD – Dihidropirimidina Desidrogenase
- HLA – Antígeno Leucocitário Humano
- MHC – Complexo principal de Histocompatibilidade Humana
- SJS – Síndrome de Stevens Johnson
- NET – Necrólise Epidérmica Tóxica
- DRESS – Reação Cutânea associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos
- MPE – Exantema Maculopapular
- GWAS – Estudo de Associação de Varredura do Genoma
- REFARGEN – Rede Nacional de Farmacogenética
- ABraOM – Arquivo Brasileiro Online de Mutações
- INR – Razão Internacional Normalizada



## Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
1.1	REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS .....	10
1.2	FARMACOGENÉTICA .....	13
<b>1.2.1</b>	<b>CYP2D6.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2.2</b>	<b>CYP3A5.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.3</b>	<b>CYP2C9.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.4</b>	<b>DPYD.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.5</b>	<b>HLA .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2.6</b>	<b>SLCO1B1.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>18</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>19</b>
3.1	Tramadol .....	25
3.2	Tacrolimus .....	26
3.3	Sinvastatina .....	26
3.4	Ibuprofeno .....	26
3.5	Flucitosina.....	27
3.6	Fenitoína.....	27
3.7	Doxorrubicina .....	28
3.8	Carbamazepina .....	28
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>35</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTOS

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) reações adversas a medicamentos (RAMs) são respostas prejudiciais ou indesejáveis e não intencionais após o uso de medicamentos administrados em doses usualmente utilizadas para tratamento de doenças, profilaxia, diagnóstico ou para modificação de funções fisiológicas dos indivíduos (REDE PAHRF (OPAS/OMS), 2011; WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER, 1972). Os termos “efeito indesejável”, “reação adversa”, “doença iatrogênica” ou “paraefeito” são considerados sinônimos de acordo com Schenkel *et al.* (SCHENKEL, MENGUE and PETROVICK, 2012) As RAMs são de grande preocupação na prática clínica diária e são consideradas um grave problema de saúde pública devido ao seu grande impacto em todo o mundo, além de representarem altas taxas de hospitalizações, permanência hospitalar e óbitos (PINHEIRO; PEPE, 2011).

Uma revisão de estudos observacionais que avaliou a epidemiologia das reações adversas na Europa demonstrou que a porcentagem média de admissões hospitalares devido a RAMs foi de 3,5% (variando de 0,5% a 12,8%) e a porcentagem média de pacientes que sofreram RAM durante a hospitalização foi de 10,1% (variando de 1,7 a 50,9%) (BOUVY; DE BRUIN; KOOPMANSCHAP, 2015). No Brasil os dados são limitados, mas um estudo transversal realizado por Souza *et al.* identificou que a prevalência de eventos adversos a medicamentos foi de 6,6% no Brasil e 4,6% na região Sul (SOUSA *et al.*, 2018). Outro estudo desenvolvido para determinar a prevalência de admissão por RAM em 4 hospitais de Salvador-BA, indicou que a prevalência foi de 2,1% (BEISL NOBLAT *et al.*, 2011).

As RAMs também podem estar associadas a óbitos. Um estudo realizado de 1999 a 2006 examinou as tendências de mortalidade relacionadas à RAM por meio dos relatos do sistema de estatística vital dos Estados Unidos. Durante esse período, foram identificadas 2.341 mortes relativas à RAM, as taxas anuais variaram de 0,08/100.000 a 0,12/100.000 e observou-se um aumento nas taxas de 0,0058 por ano. Ainda, foi observada maior mortalidade por RAM em indivíduos de mais idade, homens, de ascendência Africana e moradores de áreas rurais. As classes de

medicamentos mais comumente associadas às mortes foram anticoagulantes, opióides e imunossupressores (SHEPHERD *et al.*, 2012).

As RAMs, além de impactarem na vida dos indivíduos, afetam significativamente os custos despendidos com a saúde. Uma revisão sistemática que avaliou os custos relacionados às RAMs, observou que o custo global de um paciente hospitalizado foi de 2.401,00 dólares, o que equivale a um incremento no custo total do cuidado de 19,86%. Observou-se, também, um aumento de 8,25% no tempo de internação desses pacientes (KHAN, 2013).

Há muitos fatores que contribuem para o aparecimento das RAMs, alguns deles relacionados à idade do paciente, sexo, presença de doenças ou condições clínicas associadas, etnia, características genéticas, polifarmácia, distribuição, metabolização e eliminação dos medicamentos, entre outros (FUCHS; WANNMACHER, 2017; SOUSA *et al.*, 2018). A estratificação de risco tende a ser baseada em aspectos clínicos do indivíduo, como sua função renal, idade ou potenciais interações medicamentosas. Ainda, cerca de 10 a 20% das RAMs podem ser causadas por fatores genéticos (PLUMPTON *et al.*, 2016).

As RAMs podem ser classificadas de acordo com a sua gravidade como leves, moderadas, graves ou letais, conforme descrição no Quadro 1 (REDE PAHRF (OPAS/OMS), 2011; SANTOS; TORRIANI; BARROS, 2013).

Quadro 1. Classificação das RAMs de acordo com a gravidade.

Categoria	Características das reações adversas
Leves	Manifestações clínicas pouco significativas ou de baixa intensidade, que não necessita de medida terapêutica importante ou que não requer a suspensão da terapia.
Moderadas	Manifestações clínicas importantes, sem ameaça imediata à vida do paciente que exigem modificação da terapêutica, embora não necessariamente levem à suspensão do fármaco, e podem prolongar hospitalização e exigir tratamento específico.

Graves	Reações de ameaçam a vida do paciente, potencialmente fatais, requerem interrupção da administração do medicamento, tratamento específico e hospitalização ou prolongamento da internação.
Letais	Contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Segundo Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Schenkel *et al.* (2012), os tipos de RAMs são classificados da seguinte forma:

1. *Efeito secundário*: são consequências secundárias ao efeito buscado do medicamento.
2. *Efeito colateral*: são efeitos não relacionados com o objetivo do tratamento, mas previsíveis por serem inerentes à ação farmacológica de determinados medicamentos.
3. *Idiosincrasia*: esse efeito, de ocorrência mais rara, está relacionado com a sensibilidade anormal, peculiar de alguns indivíduos a certos medicamentos. Essa sensibilidade anormal está geralmente relacionada a defeitos enzimáticos e é hereditária (ligada à genética do indivíduo). São reações que não dependem de dose e nem de exposição anterior do indivíduo ao medicamento.
4. *Reação alérgica ou hipersensibilidade*: não depende da dose administrada, mas da sensibilização prévia do indivíduo por exposição anterior ao medicamento. Essas reações não são explicadas pelas propriedades farmacológicas do medicamento e estão relacionadas com as defesas imunológicas dos indivíduos. As reações alérgicas são de diversos tipos, algumas de extrema gravidade. De modo geral, são imprevisíveis, pois ocorrem com baixa frequência na população e, às vezes, em pacientes que já foram tratados com o mesmo medicamento sem contratempos.
5. *Interações medicamentosas*: podem ocorrer quando dois ou mais medicamentos são utilizados concomitantemente. Nessa situação, pode acontecer que cada um dos medicamentos exerça seu efeito de modo independente, mas frequentemente acontece a interferência de um medicamento sobre a ação do outro, podendo causar a diminuição ou aumento do efeito desejado, ou ainda o surgimento de efeitos indesejados.

## 1.2 FARMACOGENÉTICA

Para identificarmos pacientes com risco de sofrer RAMs, são necessárias abordagens que levem em consideração aspectos clínicos e genéticos. Uma dessas abordagens é a farmacogenética, que identifica as variantes genéticas que estão em genes que codificam as enzimas metabolizadoras de medicamentos, os transportadores e os receptores que podem afetar a capacidade metabólica do indivíduo e por sua vez afetar a segurança e eficácia do medicamento, levando a consequências indesejadas (RODRÍGUEZ-ESCUADERO *et al.*, 2020). A farmacogenética pode identificar indivíduos e grupos de indivíduos em risco aumentado de desenvolver RAMs, através da identificação de suas variantes genéticas, possibilitando ajustes no tratamento com o intuito de melhorar a segurança e a eficácia dos medicamentos (LOPES, 2015).

Dada a heterogeneidade dentro da população mundial (ou diferentes comunidades étnicas dentro do mesmo país), é fundamental fornecer tratamentos personalizados para prevenir RAMs. Para isso é importante estabelecer a frequência alélica nas diferentes populações para detecção dos alelos corretos na prática clínica. Por exemplo, um estudo comparou as frequências das variantes alélicas do *CYP2C9* entre a população chinesa e francesa e observou que as variantes alélicas *CYP2C9\*2* e *CYP2C9\*3*, que normalmente tem uma frequência elevada na população europeia, tiveram uma frequência inferior nos indivíduos chineses não justificando sua detecção na prática clínica da população chinesa, ao contrário dos franceses que apresentaram frequências elevadas dessas variantes (YANG *et al.*, 2003).

As enzimas do Citocromo P450 são um exemplo de família de genes importantes que contribuem para o metabolismo de diferentes medicamentos. Sete enzimas dessa família metabolizam 90% dos medicamentos existentes, sendo cinco delas as mais significantes *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP3A4/5* e *CYP2C19*. A resposta de cada indivíduo aos medicamentos pode ser influenciada pela variabilidade genética nessas enzimas (DALY, 2017; SOUZA, 2013). Entretanto, outras enzimas/ proteínas também podem ser importantes para a farmacogenética. A seguir, os genes abordados neste estudo serão detalhados.

### 1.2.1 CYP2D6

O *CYP2D6* está diretamente envolvido no metabolismo de ~20% dos medicamentos atualmente aprovados, e a variação genética nesse gene tem sido implicada na eficácia e/ ou toxicidade de muitos medicamentos (CAUDLE *et al.*, 2020). O *CYP2D6* é altamente polimórfico, com mais de 145 variantes alélicas descritas no PharmVar até o momento (GAEDIGK *et al.*, 2018; NOFZIGER *et al.*, 2020).

Dependendo dos alelos herdados, podem ser encontrados quatro fenótipos diferentes: Metabolizadores Normais (MN), Metabolizadores Intermediários (MI), Metabolizadores Lentos (ML) e Metabolizadores Ultrarrápidos (MU). Os MNs possuem pelo menos um alelo do *CYP2D6* totalmente funcional e são considerados fenotipicamente normais. Os MIs possuem dois alelos de função reduzida ou um alelo de função reduzida e um não funcional. Os MLs possuem dois alelos não funcionais e não são capazes de metabolizar substratos do *CYP2D6*, eles podem estar em risco aumentado de desenvolver efeitos adversos devido aos altos níveis plasmáticos do medicamento ou ainda à falta de eficácia devido à incapacidade de formar um metabólito ativo (no caso dos pró-fármacos). Os MUs possuem múltiplas cópias funcionais (duplicações) do gene *CYP2D6* (GARDINER; BEGG, 2006; WEINSHILBOUM, 2003; ZANGER; RAIMUNDO; EICHELBAUM, 2004).

Para facilitar a tradução do genótipo em fenótipo, o sistema de pontuação de escore de atividade foi amplamente aceito e o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e o *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) passaram a utilizar esse sistema em suas diretrizes (CAUDLE *et al.*, 2020). O sistema de escore de atividade funciona da seguinte forma: é atribuída uma pontuação de 1 para cada alelo de atividade normal (\*1, \*2, \*35), 0,5 ou 0,25 para cada alelo de atividade diminuída (\*9, \*10, \*17, \*29, \*41) e 0 para cada alelo sem atividade (\*3, \*8, \*11, \*15). O fenótipo é atribuído com base na soma das pontuações dos alelos (pontuação do gene) conforme segue: 0 = ML; 0,25-1 = MI; 1,25-2,25 = MN e  $\geq 2,5$  = MU (CAUDLE *et al.*, 2020; SMITH *et al.*, 2019; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021). Uma variedade de medicamentos é metabolizada pelo *CYP2D6*, exemplos de substratos desse gene podem ser encontrados em antidepressivos, antipsicóticos,

antiarrítmicos, betabloqueadores, analgésicos opioides, entre diversas outras classes (GARDINER; BEGG, 2006; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021).

### **1.2.2 CYP3A5**

O *CYP3A5* é outro importante farmacogene, expresso no fígado e nos tecidos extra-hepáticos predominantemente. O *CYP3A4* e o *CYP3A5* correspondem aproximadamente a 30% do CYP450 e em torno da metade dos medicamentos metabolizados por oxidação pelo P450 são substratos do CYP3A. O *CYP3A5* é um gene altamente polimórfico, com 9 variantes alélicas, sendo os alelos *CYP3A5*\*3 (rs776746), \*6 (rs10264272) e \*7 (rs76293380) os mais estudados (GAEDIGK *et al.*, 2018; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021). Indivíduos com genótipos que expressam *CYP3A5* metabolizam alguns substratos de CYP3A mais rapidamente do que aqueles indivíduos que não expressam a enzima. Um desses substratos, por exemplo, é o tacrolimus, que é um imunossupressor que previne a rejeição de órgãos pós-transplante (PASSEY *et al.*, 2011; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021). Para esse gene, ainda não foi desenvolvido um sistema de escores de atividade para traduzir o genótipo para o fenótipo. Entretanto, o CPIC disponibiliza tabelas com a informação necessária para a correta interpretação.

### **1.2.3 CYP2C9**

O *CYP2C9* é uma isoforma enzimática metabolizadora de fármacos de fase I, e possui um papel crucial na oxidação de compostos xenobióticos e endógenos. É um gene altamente polimórfico que possui 71 alelos descritos no PharmVar até o momento, e possui variantes funcionais de extrema importância farmacogenética. As variantes genéticas podem causar alterações na atividade metabólica da *CYP2C9* desempenhando um grande papel no desenvolvimento de RAMs. Por exemplo, um indivíduo com uma atividade enzimática reduzida tem maior risco de apresentar RAM, principalmente para substratos do *CYP2C9* com janela terapêutica estreita como a fenitoína, varfarina e tolbutamida (GAEDIGK *et al.*, 2018; PIRMOHAMED; PARK,

2003; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021). Para traduzir o genótipo do *CYP2C9* em fenótipo foi estabelecido um escore de atividade onde indivíduos com escore de atividade de 0 ou 0,5 são MLs, aqueles com pontuação de 1 ou 1,5 são MIs e aqueles com pontuação de 2 são MNs (THEKEN *et al.*, 2020).

#### **1.2.4 DPYD**

O gene *DPYD* codifica a enzima dihidropirimidina desidrogenase (DPD) que possui um papel crucial na metabolização das fluoropirimidinas, como a flucitosina. A toxicidade grave causada pela deficiência de DPD ocorre em 4-5% da população (HENRICKS *et al.*, 2015). O *DPYD* possui diversas variantes alélicas descritas que levam à redução ou ausência da atividade enzimática, as mais estudadas são a *DPYD\*2A*, *DPYD\*13*, c.2846A>T e HapB3. As variantes diferem em seus efeitos sobre a enzima DPD, o que leva a diferentes recomendações de prescrição. Para padronizar os ajustes individualizados de dose de flucitosina, também foi desenvolvido um escore de atividade para traduzir o genótipo do *DPYD* nos fenótipos que estão relacionados às diferenças na funcionalidade das variantes. Para os alelos *DPYD\*2A* (rs3918290) e *DPYD\*13* (rs55886062) o valor do score atribuído é 0, para as variantes c.2846A>T (rs67376798) e c.1236G>A/HapB3 (rs56038477) o valor do score é 0,5 e para o *DPYD\*1* (tipo selvagem) é 1 (HENRICKS *et al.*, 2015; VAN KUILENBURG *et al.*, 1999). Para o *DPYD* considera-se que os ML são aqueles indivíduos que apresentam escore de atividade alélica de 0 a 0,5. Os MI do *DPYD* apresentam escore de atividade alélica de 1 à 1,5, já os MN apresentam escore de atividade alélica de 2 (HENRICKS *et al.*, 2015).

#### **1.2.5 HLA**

O antígeno leucocitário humano (HLA) ou complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC) é uma proteína da superfície celular envolvida na apresentação de antígenos ao sistema imunológico. O HLA-A, HLA-B e HLA-C fazem parte do grupo de classe I. Eles possuem uma natureza altamente polimórfica, e foi identificado um grande número de alelos. Os alelos do HLA têm sido associados a reações de diversos medicamentos (HORTON *et al.*, 2004). Uma dessas



associações é a do alelo *HLA-B\*15:02* e Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) induzida por carbamazepina ou por fenitoína (PHILLIPS *et al.*, 2018). Ainda, outras evidências associam a presença o *HLA-A\*31:01* com Reação Cutânea Associada à Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS) e Exantema Maculopapular (MPE) e SJS induzidos por carbamazepina em populações europeias e japonesas, onde a frequência do alelo é mais alta (PHILLIPS *et al.*, 2018; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021).

### **1.2.6 SLCO1B1**

O gene *SLCO1B1* codifica uma proteína transportadora de ânion orgânico independente de sódio ligada à membrana (OATP1B1) que está envolvida no influxo celular ativo de muitos compostos endógenos e xenobióticos. A variante c.521T>C (rs4149056), foi consistentemente associada a elevadas concentrações circulantes de estatinas, o que implica em redução do acesso hepático. Com a função de transporte reduzida pode ocorrer um aumento de reações adversas por meio da exposição sistêmica prolongada à estatina. Um estudo de associação de varredura do genoma (GWAS) identificou essa mesma variante como sendo a variante que mais está associada a um risco aumentado de miopatia induzida por sinvastatina, corroborando essa teoria (KIVISTÖ; NIEMI, 2007; LINSKEY *et al.*, 2020; PASANEN *et al.*, 2007; SEARCH COLLABORATIVE GROUP *et al.*, 2008; WHIRL-CARRILLO *et al.*, 2021).

Estudos que explorem a farmagenômica como uma ferramenta na prevenção da ocorrência de RAMs em pacientes são insuficientes no Brasil e podem, além de auxiliar na diminuição dos custos de internações hospitalares e problemas relacionados, desenvolver e aprimorar esse tema em nosso país, para futuramente implementá-la na prática clínica na população brasileira é necessário.

O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência de RAMs moderadas e graves relacionadas a medicamentos que possuem diretrizes farmacogenéticas em um hospital público do Sul do Brasil e estimar a população de pacientes que apresentam maior risco de desenvolver essas reações com base nas frequências alélicas dos farmacogenes.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal com dados secundários advindos de um banco de dados de notificação espontânea de RAMs da Farmácia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). O estudo foi fundamentado na análise de dados referentes às informações de rotina da vigilância de reações adversas a medicamentos de pacientes internados no HCPA nos anos de 2017, 2018 e 2019. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do HCPA sob número 2019-0105 e nenhuma informação que permita identificar os pacientes incluídos no estudo foi acessada, de forma a garantir a privacidade e o anonimato dos indivíduos, utilizando-se o banco de dados exclusivamente para os propósitos desta pesquisa. O banco de dados utilizado continha informações sobre os medicamentos utilizados pelos pacientes, descrição detalhada das RAMs, suspensão ou continuidade do tratamento e classificação das RAMs conforme a gravidade.

Inicialmente foram selecionados os medicamentos que possuíam nível de evidência 1A (de acordo com a classificação do PharmGKB - base de dados que fornece informações atualizadas de interações gene-medicamento) em estudos de farmacogenética, que são aqueles medicamentos com diretrizes farmacogenéticas clínicas, publicadas pelo DPWG e CPIC® ou bula com orientação de prescrição específica para variantes.

Aqueles medicamentos que, além de possuírem diretrizes farmacogenéticas, apresentaram maior prevalência de RAMs moderadas e graves (com 2 ou mais notificações moderadas ou graves relatadas) foram analisados em maiores detalhes. Para a classificação das RAMs conforme seu efeito, foi analisada cada descrição de RAM e classificada em interação medicamentosa, reação alérgica ou hipersensibilidade, reação idiossincrática e efeito colateral ou secundário, conforme conceitos descritos em Schenkel *et al.* (2012). A análise e classificação das RAMs de acordo com o seu efeito foi realizada pela autora deste estudo e um profissional farmacêutico de forma independente e as classificações divergentes foram discutidas e consensuadas.

Para a identificação da frequência dos alelos na região Sul foram utilizados os dados da Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN). Quando os dados não estavam disponíveis na REFARGEN foram utilizadas as informações do Arquivo

Brasileiro Online de Mutações (ABraOM) para identificação da frequência dos alelos na população brasileira. A exceção ocorreu para o gene *DPYD*, que teve sua frequência estimada na população do Rio Grande do Sul baseada em estudos prévios do grupo (dados ainda não publicados). Foram selecionados os principais alelos relacionados com alteração na atividade enzimática segundo as diretrizes de farmacogenética do CPIC ou DPWG. Para a predição dos fenótipos do *CYP2D6*, *CYP2C9* e *DPYD* foram utilizados os escores de atividade descritos no CPIC, para os fenótipos do *CYP3A5* e *SLCO1B1* foi utilizada a tabela de funcionalidade alélica disponível também no CPIC. A estimativa da frequência dos diferentes genótipos/fenótipos em nossa população foi realizada através do Equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , onde  $p$  e  $q$  representam as frequências alélicas). Devido à complexidade gênica do *HLA-A* e *HLA-B* foram utilizados os tag SNVs rs1061235 e rs2395148, respectivamente, para o cálculo da frequência dos genótipos/alelos.

### 3 RESULTADOS

Durante o período estudado foram reportadas um total de 587 reações adversas a medicamentos. As RAMs reportadas no ano de 2017 representam 60,5% do total. Desse total, 10,0% (59 casos) das reações foram leves, 63,0% (370 casos) moderadas e 27,0% (158 casos) graves. A figura 1 mostra a distribuição das reações leves, moderadas e graves por ano.

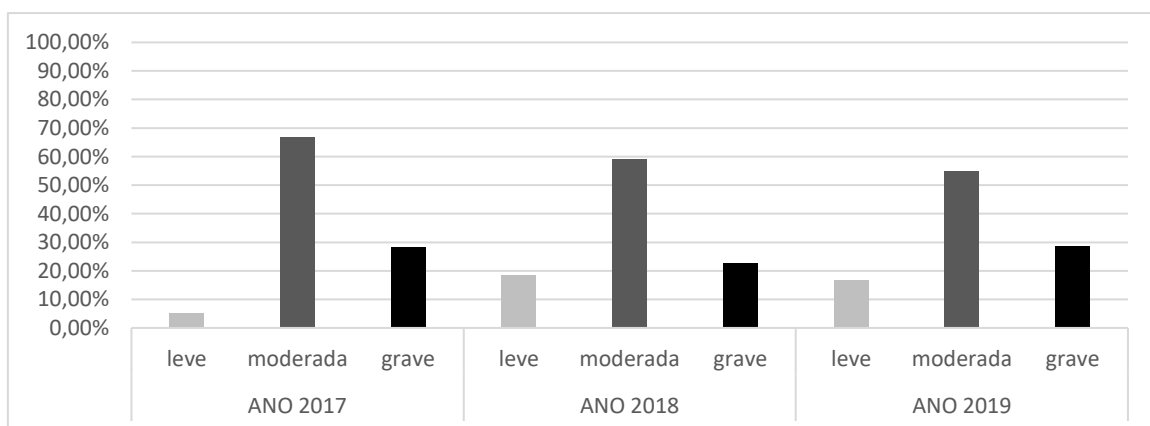


Figura 1. Percentual de RAMs de acordo com a gravidade de 2017 a 2019

Os medicamentos que tiveram maior prevalência de RAMs notificadas classificadas como moderadas e graves e que possuem diretrizes farmacogenéticas são o tramadol, tacrolimus, sinvastatina, ibuprofeno, flucitosina, fenitoína, doxorrubicina e carbamazepina. A figura 2 representa a seleção desses medicamentos. As RAMs causadas por esses medicamentos representam 42 RAMs ou 7,1% do total das reações. Para esses medicamentos foram observadas 7,1% de RAMs leves, 57,2% moderadas e 35,7% graves. Na figura 3 podemos observar os medicamentos abordados no estudo de acordo com a prevalência de RAMs graves, moderadas e leves. Os valores absolutos referentes a gravidade das RAMs (moderadas, graves e leves) e a classificação do tipo de reação encontram-se na tabela 1. Na figura 4 pode-se observar a prevalência dos tipos de efeitos indesejados causados pelos medicamentos abordados.

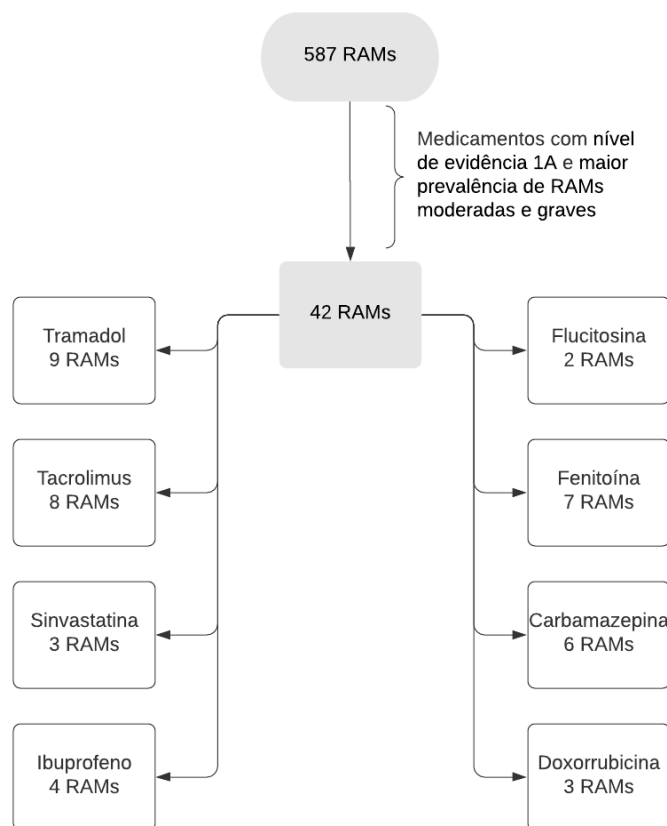


Figura 2. Fluxograma da seleção dos medicamentos que possuem diretrizes farmacogenéticas e maior prevalência de RAMs moderadas e graves.

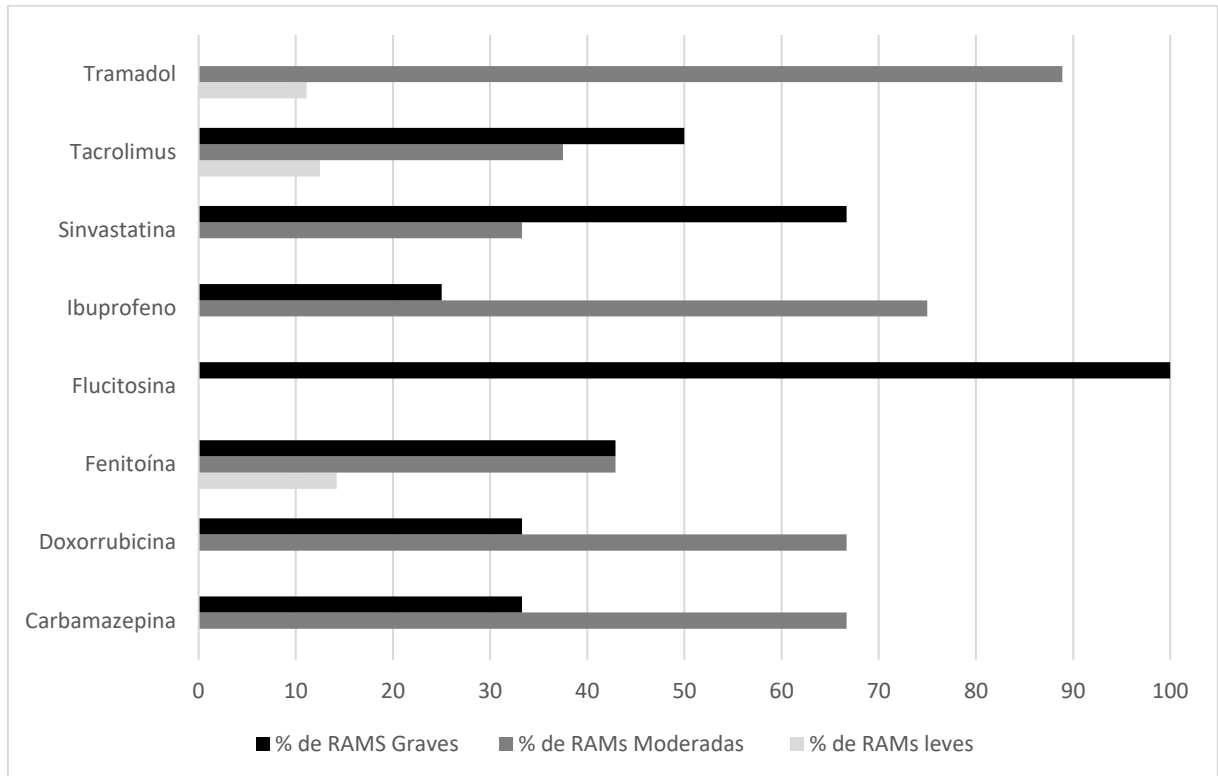


Figura 3. Medicamentos que possuem diretrizes farmacogenéticas e as respectivas prevalências de RAMs graves, moderadas e leves notificadas entre 2017 e 2019 no HCPA.

Tabela 1. Valores absolutos referentes a gravidade e tipo de RAMs para os medicamentos incluídos no estudo.

<b>Classificação</b>	<b>Tramadol</b>	<b>Tacrolimus</b>	<b>Sinvastatina</b>	<b>Ibuprofeno</b>	<b>Flucitosina</b>	<b>Fenitoína</b>	<b>Carbamazepina</b>	<b>Doxorrubicina</b>
<b>Gravidade</b>								
Graves	0	4	2	1	2	3	2	1
Moderadas	8	3	1	3	0	3	4	2
Leves	1	1	0	0	0	1	0	0
<b>Tipo</b>								
Efeito Secundário/ Colateral	4	7	0	2	1	3	4	1
Idiossincráticas	3	1	1	0	1	1	1	0
Interação medicamentosa	0	0	2	0	0	0	0	0
Reação Alérgica/ Hipersensibilidade	2	0	0	2	0	4	1	2

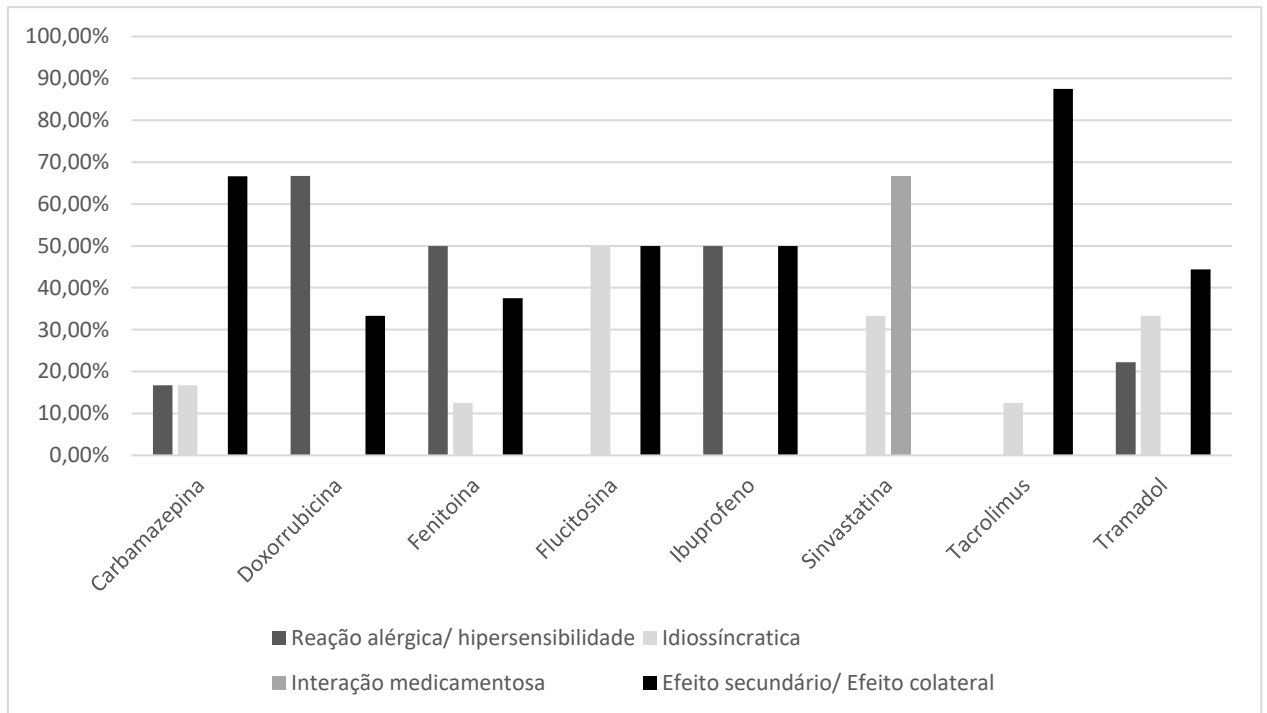


Figura 4. Estimativa da prevalência dos efeitos indesejados causados pelos medicamentos com diretriz farmacogenética.

Nas Tabelas 2 e 3 encontram-se as frequências dos genótipos e fenótipos, respectivamente, identificadas e estimadas a partir da frequência alélica ou escore de atividade dos genes em estudo.

Tabela 2. Frequências dos alelos abordados no estudo.

Gene	Variante/Alelo	Frequência	Referência (frequência)	Atividade enzimática	Escore de atividade
<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C9</i> * 2	0,105	Refargen	Reduzida	0,5
	<i>CYP2C9</i> * 3	0,064	Refargen	Reduzida	0
	<i>CYP2C9</i> *8	0,0098	AbraOM	Reduzida	0,5
	<i>CYP2C9</i> *6	0,00043	AbraOM	Sem função	0
	<i>CYP2C9</i> * 5	0,002	Refargen	Reduzida	0,5
	<i>CYP2C9</i> * 11	0,007	Refargen	Reduzida	0,5

<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6*1xN</i>	0,016	Refargen	Aumentada	2
	<i>CYP2D6*2xN</i>	0,002	Refargen	Aumentada	2
	<i>CYP2D6*4xN</i>	0,001	Refargen	Sem função	0
	<i>CYP2D6*2</i>	0,141	Refargen	Normal	1
	<i>CYP2D6*3</i>	0,01	Refargen	Sem função	0
	<i>CYP2D6*4</i>	0,132	Refargen	Sem função	0
	<i>CYP2D6*5</i>	0,035	Refargen	Sem função	0
	<i>CYP2D6*9</i>	0,014	Refargen	Reduzida	0,5
	<i>CYP2D6*10</i>	0,012	Refargen	Reduzida	0,25
	<i>CYP2D6*39</i>	0,029	Refargen	Normal	1
	<i>CYP2D6*17</i>	0,023	Refargen	Reduzida	0,5
	<i>CYP2D6*29</i>	0,018	Refargen	Reduzida	0,5
	<i>CYP2D6*35</i>	0,033	Refargen	Normal	1
	<i>CYP2D6*41</i>	0,064	Refargen	Reduzida	0,5
<i>SLCO1B1</i>	<i>SLCO1B1*5</i> (rs4149056)	0,118	Refargen	Reduzida	-
<i>DPYD</i>	<i>DPYD*2A</i>	0,003	*artigo submetido	Sem função	0
	<i>DPYD*13</i>	0,000	*artigo submetido	Sem função	0
	rs67376798	0,004	*artigo submetido	Reduzida	0,5
	HapB3 (rs75017182)	0,011	*artigo submetido	Reduzida	0,5
<i>CYP3A5</i>	<i>CYP3A5*3</i>	0,774	Refargen	Sem Função	-
	<i>CYP3A5*6</i>	0,01	Refargen	Sem Função	-
	<i>CYP3A5*7</i>	0,018	Refargen	Sem Função	-
<b><i>HLA-A</i></b>	<i>HLA-A*31:01</i> (rs1061235)	0,074	AbraOM	-	-
<b><i>HLA-B</i></b>	<i>HLA-B*15:02</i> (rs2395148)	0,034	AbraOM	-	-



Tabela 3. Frequências dos genótipos ou fenótipos estimadas no estudo.

Gene	Metabolizador Normal	Metabolizador Lento	Metabolizador Intermediário	Metabolizador Ultrarrápido	Indivíduos em maior risco de desenvolver RAM
<i>CYP2C9</i>	0,670	0,020	0,310	-	-
<i>CYP2D6</i>	0,639	0,032	0,300	0,029	-
<i>CYP3A5</i>	0,039	0,643	0,318	-	-
<i>SLCO1B1</i>	0,778	0,014	0,208	-	0,222
<i>DPYD</i>	0,966	0,0003	0,033	-	0,034
<i>HLA-A</i>	Ausência do alelo <i>HLA-A*31:01</i>	Heterozigose do alelo <i>HLA-A*31:01</i>	Homozigose do alelo <i>HLA-A*31:01</i>		
	0,857	0,137	0,005	-	0,142
<i>HLA-B</i>	Ausência do alelo <i>HLA-B*15:02</i>	Heterozigose do alelo <i>HLA-B*15:02</i>	Homozigose do alelo <i>HLA-B*15:02</i>		
	0,933	0,066	0,001	-	0,067

Abaixo, os resultados são detalhados para cada um dos medicamentos abordados.

### 3.1 Tramadol

As RAMs referentes ao tramadol representaram nove reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo duas delas relacionadas às reações alérgicas ou hipersensibilidade, três a reações idiossincráticas e quatro a reações por efeito secundário ou colateral. As reações adversas ao tramadol são de grande maioria moderadas, sendo relatados casos de hipotensão, bradicardia, dispnéia, sudorese, visão borrada, náuseas, vômitos, *rash* eritematoso, eritema conjuntival e pápulas nesses pacientes. A enzima *CYP2D6* está envolvida em seu metabolismo (CREWS *et al.*, 2021). Para os MU, MI e ML da *CYP2D6* a frequência estimada na região Sul foi de 2,9%, 30% e 3,2%, respectivamente.

### 3.2 Tacrolimus

As RAMs relativas ao tacrolimus representaram oito reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo uma delas relacionada à reação idiossincrática e sete reações a efeito secundário ou colateral. As reações adversas ao tacrolimus variam de graves (50%), moderadas (37,5%) e leves (12,5%). São relatados distúrbios do sistema nervoso como delírios, tremores, encefalopatia, visão borrada e crises convulsivas. Outras reações relatadas foram: hipercalemia, pancreatite aguda, insuficiência hepática e microangiopatia trombótica. A CYP3A5 está envolvida no seu metabolismo (BIRDWELL *et al.*, 2015). Como a frequência de ML para essa enzima é bastante alta (64,3% na região Sul do Brasil), a dose padrão é atribuída a esse fenótipo. De forma que maiores doses são recomendadas a pacientes MI e MN, que apresentaram uma frequência estimada na região Sul de 31,8% e 3,9%, respectivamente.

### 3.3 Sinvastatina

As RAMs referentes à sinvastatina representaram três reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo uma delas classificada como reação idiossincrática e duas reações classificadas como interações medicamentosas. As reações adversas variam de graves (66,7%) e moderadas (33,3%), e estão descritas como rbdomiólise (miopatia), elevação da Razão Internacional Normalizada (INR), elevação das enzimas hepáticas, dispnéia e mal-estar. O gene *SLCO1B1* está envolvido em sua resposta e o alelo *SLCO1B1\*5* (rs4149056) está associado ao risco de desenvolver miopatias (WILKE *et al.*, 2012). No Sul do Brasil a frequência estimada para MI e ML do *SLCO1B1* foi de 20,8% e 1,4%, respectivamente.

### 3.4 Ibuprofeno

As RAMs relativas ao ibuprofeno representaram quatro reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo duas delas relacionadas às reações alérgicas ou hipersensibilidade e as outras duas reações relacionadas a efeito secundário ou colateral do medicamento. As reações adversas do ibuprofeno são moderadas (75%) ou graves (25%), sendo relatados casos de *rash* cutâneo generalizado, farmacodermia secundária e comprometimento da função renal. A

enzima codificada pelo *CYP2C9* está envolvida com a metabolização de antiinflamatórios não esteroidais, sendo um desses fármacos o ibuprofeno (THEKEN *et al.*, 2020). Na região Sul, a frequência estimada para os ML e MI do *CYP2C9* foi de 2% e 31%, respectivamente.

### 3.5 Flucitosina

As RAMs referentes à flucitosina representaram duas reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo uma delas relacionada à reação idiossincrática e a outra relacionada a efeito secundário ou colateral do medicamento. Todas as reações adversas da flucitosina foram consideradas graves, e em sua grande maioria os casos foram de neutropenia e mielotoxicidade. O gene *DPYD* está relacionado à sua resposta de acordo com a diretriz do DPWG (DPWG, 2020; MYLAN HEALTHCARE LLC; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020). Na região Sul a frequência dos ML e MI foi de 0,03% e 3,3% respectivamente.

### 3.6 Fenitoína

As RAMs relativas à fenitoína representaram sete reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo quatro delas relacionadas às reações alérgicas/hipersensibilidade, uma a reação idiossincrática e três a reações relacionadas a efeito secundário ou colateral do medicamento. As reações adversas da fenitoína variam de graves (42,9%), moderadas (42,9%) a leves (14,2%), e estão descritas como crises convulsivas, hemorragia grau IV, hipotensão, mioclonias, sonolência, hepatotoxicidade, prurido em diversas regiões do corpo e *rash* cutâneo pruriginoso e urticariforme. Os genes *CYP2C9* e *HLA-B* estão relacionados à sua resposta (KARNES *et al.*, 2021). Na região Sul, a frequência estimada para os ML e MI do *CYP2C9* foi de 2,0% e 31%, respectivamente. Para o alelo *HLA-B\*15:02* (rs2395148) a frequência estimada dos homozigotos e heterozigotos para variante no Brasil foi 0,11% e 6,6% respectivamente.

### 3.7 Doxorrubicina

As RAMs referentes à doxorrubicina representam três reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Entretanto, as RAMs observadas aconteceram em pacientes adultos e a diretriz farmacogenética do *Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety* (CPNDS) recomenda a realização dos testes para pacientes pediátricos. Por esse motivo não será realizada uma abordagem mais aprofundada para esse dado (AMINKENG *et al.*, 2016).

### 3.8 Carbamazepina

As RAMs relativas à carbamazepina representaram seis reações das 42 que possuem diretrizes farmacogenéticas. Sendo uma delas relacionada à reação alérgica/ hipersensibilidade, uma a reação idiossincrática e quatro a reações de efeito secundário ou colateral. As reações adversas à carbamazepina são graves (33,3%) ou moderadas (66,7%) e variam de hiponatremia, mioclonias, sonolência, queda do sensorial, lesões puntiformes e DRESS. Os alelos *HLA-A\*31:01* e *HLA-B\*15:02* estão relacionados a reações de hipersensibilidade à carbamazepina (PHILLIPS *et al.*, 2018). Para o alelo *HLA-A\*31:01* (rs1061235) a frequência estimada dos homozigotos e heterozigotos para a variante no Brasil foi 0,55% e 13,7% respectivamente. Já para o alelo *HLA-B\*15:02* (rs2395148) a frequência estimada dos homozigotos e heterozigotos para o alelo no Brasil foi 0,12% e 6,6% respectivamente.

## 4 DISCUSSÃO

Identificamos nesse estudo que a maioria das RAMs notificadas nos anos de 2017, 2018 e 2019 foram reações moderadas (63,0%), seguidas de graves (27,0%) e leves (10,0%). Dois estudos similares que avaliaram a incidência de RAMs e as classificaram, um conduzido no Hospital Geral de Palmas em Tocantins e o outro no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, relataram que a maioria das reações foi classificada como moderada, como também encontrado no nosso estudo (LOBO *et al.*, 2013; RIBEIRO, 2015). Entretanto, nesses

mesmos estudos as reações mais observadas, seguidas das moderadas, eram as leves, enquanto no nosso estudo foram as graves. Acreditamos que esse perfil pode se dar devido ao delineamento dos estudos que realizaram busca ativa das RAMs classificando-as a partir de prontuários. Em nosso estudo, tivemos acesso às informações de RAMs já notificadas no HCPA. A diferença encontrada pode ser também devido a problemas de subnotificação de RAMs, que pode ser causado pela incerteza sobre o que é uma RAM e seu efeito, falta de tempo para preenchimento da documentação necessária, falta de percepção e compreensão dos incidentes e o receio de punições (MODESTO *et al.*, 2016).

Os medicamentos que apresentaram maior prevalência de RAMs classificadas como moderadas foram o tramadol (88,9%), ibuprofeno (75%), carbamazepina (66,7%), fenitoína (42,9%), tacrolimus (37,5%) e sinvastatina (33,3%), ou seja, para os indivíduos que sofreram essas RAMs foi necessária uma modificação na terapia medicamentosa, podendo essa medida causar prolongamento da hospitalização, já que muitas vezes se faz necessário o tratamento dessas reações para melhorar as condições dos indivíduos. Foi observado também uma maior prevalência de RAMs graves na flucitosina (100%), sinvastatina (66,7%) tacrolimus (50%), fenitoína (42,9%), carbamazepina (33,3%) e ibuprofeno (25%), ou seja, são reações que ameaçam diretamente a vida do indivíduo, requerem interrupção da administração do medicamento, provocam hospitalização ou prolongamento da internação e podem causar sequelas permanentes. Sendo assim, a busca de intervenções como a introdução de testes farmacogenômicos na prática clínica para que essas RAMs sejam evitadas é de grande valia para segurança do paciente e para a redução de hospitalizações.

As RAMs podem ocorrer em mais de 30% das prescrições de medicamentos e a farmacogenômica é responsável por aproximadamente 80% da variabilidade na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos (CACABELOS; CACABELOS; CARRIL, 2019). Portanto, considerar recomendações baseadas em características genéticas dos indivíduos no momento da prescrição de medicamentos pode ser relevante na redução da ocorrência de RAMs, resultando em maior eficácia do tratamento e segurança do paciente. As diretrizes do CPIC e DPWG trazem

informações baseadas em evidências e recomendações clínicas claras. Elas têm como objetivo orientar os profissionais na compreensão de como usar os resultados de testes genéticos disponíveis para melhorar a terapia medicamentosa (ARWOOD *et al.*, 2016). Para os medicamentos do estudo e farmacogenes relacionados, discutiremos os seus impactos clínicos na população do Sul do Brasil e/ou no Brasil.

A diretriz do CPIC para o tramadol recomenda que MU e ML do *CYP2D6* utilizem analgésicos alternativos não opioides. Na população do Sul do Brasil, a frequência estimada para esses fenótipos foi de 2,9% e 3,2%, respectivamente. Dessa forma, 2,9% da população pode vir a ter aumento da formação de O-desmetiltramadol (metabólito ativo) se utilizar o tramadol, aumentando o risco de toxicidade. Ainda, 3,2% da população do Sul do Brasil pode ter a formação de O-desmetiltramadol reduzida, levando à analgesia diminuída (CREWS *et al.*, 2021). Das RAMs associadas ao tramadol, as três reações do tipo idiossincráticas e as quatro de efeito secundário/colateral podem estar relacionadas com variantes no gene *CYP2D6*. Indivíduos afetados por reações idiossincráticas podem apresentar diferenças genéticas na forma como metabolizam medicamentos ou respondem a eles (NARJOZ; BEAUNE; DE WAZIERS, 2010). Em alguns estudos, são descritos efeitos colaterais graves após o uso de doses padrão de tramadol em MU (ELKALIOUBIE *et al.*, 2011; STAMER *et al.*, 2008). A realização de testes para o gene *CYP2D6* pode auxiliar a identificar indivíduos em maior risco de analgesia ineficaz ou de RAM, auxiliando na escolha da terapia mais adequada para o paciente e na redução das RAMs relacionadas (CREWS *et al.*, 2021).

Para o tacrolimus, a diretriz do CPIC recomenda que indivíduos que expressam *CYP3A5*, ou seja, MN ou MI, iniciem o tratamento com uma dose mais alta e os ML iniciem o tratamento com a dose inicial padrão. Na população do Sul do Brasil, a frequência estimada de MN, MI e ML foi de 3,9%, 31,7% e 64,3%, respectivamente. Segundo a diretriz do CPIC, maior risco de RAM é observado para os indivíduos ML (BIRDWELL *et al.*, 2015), de forma que 64,3% da nossa população carrega esse fenótipo. Analisando os tipos de RAMs associadas ao tacrolimus, observamos uma reação idiossincrática e sete reações do tipo efeito secundário/colateral. Para o tratamento com o tacrolimus é necessário ajuste de dose para cada paciente e, até a determinação da dose adequada, o paciente pode estar em maior risco de desenvolver RAMs. A realização do teste farmacogenético antes do início da terapia

poderia auxiliar a atingir mais rapidamente as concentrações terapêuticas do fármaco, o que é extremamente importante para a segurança e eficácia do tratamento de pacientes transplantados que necessitam da imunossupressão para evitar a rejeição do órgão. Isso foi visto em um estudo randomizado controlado por Thervet *et al.*, no qual as concentrações sanguíneas de tacrolimus foram atingidas mais rapidamente em novos transplantados renais cuja dose de tacrolimus foi escolhida com base no genótipo do *CYP3A5* comparado a um grupo controle que iniciou tacrolimus com base na dosagem padrão baseada apenas no peso (BIRDWELL *et al.*, 2015; THERVET *et al.*, 2010). Dessa forma, as RAMs sofridas pelos indivíduos analisados no presente estudo poderiam ser minimizadas com o uso de testes farmacogenéticos.

Para a sinvastatina, sua diretriz recomenda que para MI e ML do *SLCO1B1* (rs4149056) seja prescrita uma dose mais baixa do medicamento ou se considere uma estatina alternativa, devido ao risco aumentado do desenvolvimento de miopatia. No Sul do Brasil, a frequência estimada para MI e ML foi de 20,8% e 1,4%, respectivamente; significando que na população do Sul do Brasil 22,2% dos indivíduos possuem um risco aumentado para o desenvolvimento de miopatia após o uso de sinvastatina (RAMSEY *et al.*, 2014). Das RAMs relacionadas à sinvastatina, uma delas foi de causa idiossincrática, ou seja, pode estar relacionada a como o indivíduo metaboliza e responde ao fármaco (ligado a fatores genéticos) (NARJOZ; BEAUNE; DE WAZIERS, 2010). Essas reações poderiam ser evitadas se um teste genético analisando o *SLCO1B1* fosse realizado.

Em relação ao ibuprofeno, a diretriz preconiza que ML do *CYP2C9* iniciem a terapia com redução de 25-50% da dose inicial mais baixa recomendada e para MI se inicie o tratamento com a menor dose inicial recomendada. No Sul do Brasil, a frequência estimada na população de ML e MI foi de 2% e 31%, respectivamente. Sendo assim, 33% da população tem maior risco de desenvolver RAM ao utilizar esse medicamento (THEKEN *et al.*, 2020). Das RAMs associadas ao ibuprofeno, duas delas foram reações do tipo efeito secundário/ efeito colateral. ML e MI para o *CYP2C9* possuem a metabolização reduzida e, conseqüentemente, meia-vida prolongada para o fármaco, levando a concentrações plasmáticas mais altas, aumentando a probabilidade e/ ou gravidade das toxicidades. A diretriz do CPIC recomenda ainda o

monitoramento dos eventos adversos, como pressão arterial e função renal, durante o curso da terapia. Uma das RAMs relatadas no presente estudo foi um caso de comprometimento renal, o que sugere que esse indivíduo possa ter o metabolismo de *CYP2C9* alterado. Entretanto, não foi possível estabelecer uma relação de causa-efeito pois o genótipo do paciente não foi analisado. Dessa forma, baseado nos dados já observados na literatura, pode-se inferir que a realização de um teste farmacogenético poderia reduzir o número de RAMs notificadas para o ibuprofeno (THEKEN *et al.*, 2020). As outras duas RAMs observadas para esse medicamento foram reações alérgicas/ hipersensibilidade, entretanto, os estudos relacionando esse tipo de reação com a farmacogenética ainda são escassos.

A diretriz do DPWG para o antifúngico flucitosina recomenda que ML do *DPYD* devem evitar esse medicamento e MI devem estar em alerta caso ocorra efeitos adversos graves, devendo interromper o uso do medicamento. Na população do Sul do Brasil, a frequência identificada para os ML e MI foi de 0,028% e 3,3%, respectivamente. Assim 3,35% da nossa população possui risco aumentado para desenvolver RAM e deve evitar o uso de flucitosina (DPWG, 2020; MYLAN HEALTHCARE LLC; EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2020). Das RAMs causadas pela flucitosina, uma reação foi do tipo idiossincrática, a qual sabemos que pode estar associada a diferenças genéticas na forma como o indivíduo metaboliza medicamentos ou responde a eles, devido à presença dos diferentes fenótipos de metabolização do *DPYD*. A outra reação foi relacionada a reação de efeito secundário/ efeito colateral, que também podem estar relacionada à farmacogenética, uma vez que está diretamente relacionada à concentração plasmática do fármaco.

Para a fenitoína, a diretriz do CPIC recomenda que indivíduos que apresentem a variante alélica *HLA-B\*15:02* tanto em heterozigose quanto em homozigose, não utilizem o medicamento devido ao risco aumentado de SJS e NET. Além disso, ML e MI da *CYP2C9* apresentam maior risco de toxicidade e devem reduzir a dose de fenitoína. A frequência estimada no Brasil para heterozigotos do alelo *HLA-B\*15:02* é de 6,6% e para homozigotos é de 0,12%. Assim, no Brasil, 6,7% da população teria recomendação de evitar o uso de fenitoína devido ao possível desenvolvimento de reações cutâneas. Já a frequência estimada de ML e MI do *CYP2C9* na população do Sul do Brasil é de 2% e 31%; logo, 33% dessa população



teria recomendação para reduzir a dose de fenitoína, com o intuito de prevenir as RAMs (KARNES *et al.*, 2021). Das RAMs causadas pela fenitoína no nosso estudo, quatro estão relacionadas com reações alérgicas/ hipersensibilidade e o alelo *HLA-B\*15:02* está associado a esse tipo de reação. Ainda, podemos relacionar a reação idiossincrática causada pela fenitoína com variantes no gene *CYP2C9*, já que indivíduos afetados por esse tipo de reação podem apresentar diferenças na forma como o organismo metaboliza medicamentos ou responde a eles devido a causas genéticas (KARNES *et al.*, 2021; NARJOZ; BEAUNE; DE WAZIERS, 2010). As três reações relacionadas a efeitos secundários/ colaterais podem, da mesma forma, estar relacionadas aos fenótipos de ML e MI, já que esses indivíduos apresentam maiores concentrações plasmáticas do fármaco aumentando a probabilidade de toxicidade (KARNES *et al.*, 2021).

Em relação à carbamazepina, a diretriz estabelece que os indivíduos que apresentam o alelo *HLA-B\*15:02* possuem risco aumentado de desenvolver SJS/ NET e, ainda, aqueles que apresentam o alelo *HLA-A\*31:01* possuem risco aumentado de desenvolver SJS, NET, DRESS e MPE e devem evitar o uso da carbamazepina. Na população do Brasil, a frequência estimada para heterozigotos do alelo *HLA-B\*15:02* foi de 6,6% e para homozigotos foi de 0,12%. Dessa forma, 6,7% dos indivíduos brasileiros tem risco aumentado de sofrer SJS e NET se utilizarem a carbamazepina. Já para o alelo *HLA-A\*31:01* a frequência dos homozigotos e heterozigotos para a variante no Brasil foi 0,55% e 13,7%, respectivamente. Assim, 14,3% dos brasileiros apresentam risco aumentado de sofrer DRESS, MPE, SJS e NET ao utilizar a carbamazepina (PHILLIPS *et al.*, 2018). Analisando as RAMs associadas ao medicamento, uma reação alérgica/ hipersensibilidade e uma reação idiossincrática foram observadas e os alelos *HLA-A\*31:01* e *HLA-B\*15:02* estão relacionados a esses tipos de reações. Em um dos casos de RAMs relatado, o paciente desenvolveu DRESS, no entanto, como os pacientes não foram testados para os farmacogenes, não podemos estabelecer relação de causa-efeito. Podemos, então, sugerir que algumas dessas RAMs poderiam ser evitadas com o uso de testes farmacogenéticos (BÖHM *et al.*, 2018; PHILLIPS *et al.*, 2018).

Os nossos resultados corroboram a importância da utilização e incorporação de testes farmacogenéticos aos protocolos de farmacovigilância, para melhorar a segurança dos pacientes (AWADA; ZGHEIB, 2014; BLANKSTEIN, 2014), uma vez que, segundo dados da literatura, muitas das RAMs notificadas poderiam ser evitadas se um teste fosse realizado antes do início da terapia. Painéis multigenes, em um futuro próximo, estarão presentes na rotina para aplicação prática de testes farmacogenômicos. Com essa implementação, espera-se que ocorra uma redução nas RAMs de 15-45% e nos custos relacionados a elas de 25-40% (CACABELOS; CACABELOS; CARRIL, 2019).

As diferenças interindividuais das populações na resposta terapêutica, na suscetibilidade a doenças e incidência de reações adversas podem estar relacionadas ao *background* genético de uma população. A variabilidade de genes que codificam enzimas metabolizadoras, ou transportadoras, é associada em grandes proporções com a relação de causalidade dos desfechos terapêuticos desfavoráveis após uso de medicamentos. Assim, a identificação de variantes em genes relevantes na nossa população poderá ajudar no manejo de tais desfechos terapêuticos em relação a um determinado medicamento e na segurança e eficácia do tratamento individualizado (LOPES, 2015). É importante trabalharmos com informações farmacogenômicas clinicamente validadas para seleção de pacientes e ajuste de dose em bulas de medicamentos em diferentes países. Essas informações devem ser etnicamente harmonizadas entre países, regiões e continentes (ELKALIOUBIE *et al.*, 2011).

Além de tudo que foi discutido anteriormente, para que em um futuro próximo os testes farmacogenômicos estejam inseridos na prática clínica, deve-se investir em programas educacionais para prescritores e farmacêuticos se familiarizarem com os tratamentos baseados nas informações farmacogenéticas individuais (CACABELOS; CACABELOS; CARRIL, 2019; NISHIMURA *et al.*, 2016; OBARA *et al.*, 2015). A farmacogenética poderia ser aplicada efetivamente aos sistemas de farmacovigilância existentes para fornecer aos prescritores informações que torne a escolha da terapia, tanto quanto possível, mais segura para o paciente (SANTURRO *et al.*, 2017). Com a educação e a introdução gradativa na prática médica, redução da burocracia e aumento de ferramentas bioinformáticas para facilitar a interpretação dos dados, podemos, quem sabe, daqui a alguns anos, estar utilizando essa ferramenta que trará

muito benefícios aos pacientes (CACABELOS; CACABELOS; CARRIL, 2019; DUNNENBERGER *et al.*, 2015).

Uma das limitações do estudo, é a subnotificação de RAMs, que é um problema mundial. Estima-se que só 6% de todas as RAMs sejam notificadas (MODESTO *et al.*, 2016). Acredita-se que os números de RAMs sejam maiores do que os notificados. Para minimizar a subnotificação, é necessária uma monitorização mais intensa dos medicamentos, projetos educacionais para preparação dos profissionais para identificação de situações de risco, discussão de condutas em equipe que incentivem a notificação na rotina de trabalho dos profissionais da saúde (MODESTO *et al.*, 2016). Outra limitação, é que só tivemos acesso a RAMs desenvolvidas em pacientes internados no HCPA. Não tivemos acesso a dados de âmbito ambulatorial, de forma que os nossos resultados podem estar subestimados em relação à ocorrência de reações em pacientes atendidos pelo hospital e também em relação a outros medicamentos causadores de RAMs, além dos relatados no estudo. Ainda, não tivemos acesso a dados do número total de pacientes que utilizaram os medicamentos para estimar a frequência que essas RAMs ocorrem.

## **5 CONCLUSÃO**

As RAMs moderadas e/ ou graves ocorrem com frequência relevante na população do estudo e uma grande porcentagem de medicamentos relacionados a elas já possui diretrizes farmacogenéticas. Assim, o uso de testes farmacogenômicos na prática clínica poderia ajudar a reduzir a ocorrência de RAMs e os custos relacionados, assim como tornar o tratamento mais eficaz e seguro. Para que consigamos em um futuro próximo implementar os testes na prática clínica, são necessários investimentos na educação dos profissionais de saúde envolvidos (médicos, farmacêuticos, enfermeiros), tanto para identificação das RAMs e notificação mais assídua, quanto para os benefícios e funcionalidade dos testes farmacogenômicos na clínica.

## REFERÊNCIAS

AMINKENG, Folefac *et al.* **Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity.** [S. l.: s. n.], 2016.

ARWOOD, M. J. *et al.* Implementing Pharmacogenomics at Your Institution: Establishment and Overcoming Implementation Challenges. **Clinical and Translational Science**, [s. l.], v. 9, n. 5, 2016.

AWADA, Zeinab; ZGHEIB, Nathalie Khoueiry. **Pharmacogenovigilance: A pharmacogenomics pharmacovigilance program.** [S. l.: s. n.], 2014.

BEISL NOBLAT, Antonio Carlos *et al.* Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s. l.], v. 57, n. 1, 2011.

BIRDWELL, K. A. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for CYP3A5 genotype and tacrolimus dosing. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 98, n. 1, 2015.

BLANKSTEIN, Sarah. Pharmacogenomics: history, barriers, and regulatory solutions. **Food and drug law journal**, [s. l.], v. 69, n. 2, 2014.

BÖHM, Ruwen *et al.* Drug Hypersensitivity. **Deutsches Arzteblatt international**, [s. l.], v. 115, n. 29–30, 2018.

BOUVY, Jacqueline C.; DE BRUIN, Marie L.; KOOPMANSCHAP, Marc A. **Epidemiology of Adverse Drug Reactions in Europe: A Review of Recent Observational Studies.** [S. l.: s. n.], 2015.

CACABELOS, Ramón; CACABELOS, Natalia; CARRIL, Juan C. **The role of pharmacogenomics in adverse drug reactions.** [S. l.: s. n.], 2019.

CAUDLE, Kelly E. *et al.* Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. **Clinical and Translational Science**, [s. l.], v. 13, n. 1, 2020.

CREWS, Kristine R. *et al.* **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy.** [S. l.: s. n.], 2021.

DALY, Ann K. **Pharmacogenetics: A general review on progress to date.** [S. l.: s. n.], 2017.

DPWG. **Dutch Pharmacogenetics Working Group Guidelines August 2020**. [S. l.], 2020.

DUNNENBERGER, Henry M *et al.* Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers. **Annual review of pharmacology and toxicology**, [s. l.], v. 55, 2015.

ELKALIOUBIE, Ahmed *et al.* Near-fatal tramadol cardiotoxicity in a CYP2D6 ultrarapid metabolizer. **European journal of clinical pharmacology**, [s. l.], v. 67, n. 8, 2011.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. São Paulo: [s. n.], 2017.

GAEDIGK, Andrea *et al.* The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium: Incorporation of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 103, n. 3, 2018.

GARDINER, Sharon J.; BEGG, Evan J. **Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice**. [S. l.: s. n.], 2006.

HENRICKS, Linda M. *et al.* Translating DPYD genotype into DPD phenotype: Using the DPYD gene activity score. **Pharmacogenomics**, [s. l.], v. 16, n. 11, 2015.

HORTON, Roger *et al.* Gene map of the extended human MHC. **Nature reviews. Genetics**, [s. l.], v. 5, n. 12, 2004.

KARNES, Jason H. *et al.* **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update**. [S. l.: s. n.], 2021.

KHAN, Lateef Mohiuddin. **Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay - A systematic review**. [S. l.: s. n.], 2013.

KIVISTÖ, Kari T.; NIEMI, Mikko. **Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans**. [S. l.: s. n.], 2007.

LINSKEY, Derek W *et al.* Association of SLCO1B1 c.521T>C (rs4149056) with discontinuation of atorvastatin due to statin-associated muscle symptoms. **Pharmacogenetics and genomics**, [s. l.], v. 30, n. 9, 2020.

LOBO, Márcia Germana Alves de Araújo *et al.* Adverse drug reaction monitoring: Support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], v. 14, 2013.

LOPES, M. Q. P. **Avaliação dos fenótipos de acetilação e hidroxilação predominantes nas populações de cinco macrorregiões do Brasil baseada no genoma possível influência da farmacogenética na conduta terapêutica da hanseníase**. 2015. Rio de Janeiro, 2015.

MODESTO, Ana Carolina Figueiredo *et al.* Reações Adversas a Medicamentos e Farmacovigilância: Conhecimentos e Condutas de Profissionais de Saúde de um Hospital da Rede Sentinela. **Revista Brasileira de Educação Médica**, [s. l.], v. 40, n. 3, 2016.

MYLAN HEALTHCARE LLC; EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Flucytosine: Updated recommendations for the use in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency**. [S. l.: s. n.], 2020.

NARJOZ, Céline; BEAUNE, Philippe; DE WAZIERS, Isabelle. [Could idiosyncratic thinking fit with << omics >>?]. **Medecine sciences : M/S**, [s. l.], v. 26, n. 6–7, 2010.

NISHIMURA, Adam A *et al.* Physician perspectives of CYP2C19 and clopidogrel drug-gene interaction active clinical decision support alerts. **International journal of medical informatics**, [s. l.], v. 86, 2016.

NOFZIGER, Charity *et al.* PharmVar GeneFocus: CYP2D6. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 107, n. 1, 2020.

OBARA, Taku *et al.* Awareness regarding clinical application of pharmacogenetics among Japanese pharmacists. **Pharmacogenomics and personalized medicine**, [s. l.], v. 8, 2015.

PASANEN, M. K. *et al.* Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 82, n. 6, 2007.

PASSEY, Chaitali *et al.* Dosing equation for tacrolimus using genetic variants and clinical factors. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 72, n. 6, 2011.

PHILLIPS, Elizabeth J. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for HLA Genotype and Use of Carbamazepine and

Oxcarbazepine: 2017 Update. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 103, n. 4, 2018.

PINHEIRO, Helena Carmen Guerra; PEPE, Vera Lúcia Edais. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinela de ensino do Ceará-Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 57–64, 2011.

PIRMOHAMED, Munir; PARK, B. Kevin. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. **Toxicology**, [s. l.], v. 192, n. 1, 2003.

PLUMPTON, Catrin O. *et al.* **A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions**. [S. l.: s. n.], 2016.

RAMSEY, L. B. *et al.* **The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update**. [S. l.: s. n.], 2014.

REDE PAHRF (OPAS/OMS). **Rede Pan-Americana de Harmonização da Regulamentação Farmacêutica**. [S. l.: s. n.], 2011.

RIBEIRO, Marisa Rosimeire. **Incidência e fatores de risco de reações adversas a medicamentos em pacientes hospitalizados em clínicas de especialidades do Hospital das Clínicas da FMUSP**. 2015. São Paulo, 2015.

RODRÍGUEZ-ESCUADERO, Idaliz *et al.* Assessment of the clinical utility of pharmacogenetic guidance in a comprehensive medication management service. **JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy**, [s. l.], v. 3, n. 6, 2020.

SANTOS, L; TORRIANI, MS; BARROS, E. **Medicamentos na prática da farmácia clínica**. 1. ed. Porto Alegre: [s. n.], 2013. v. 1

SANTURRO, Alessandro *et al.* Personalized Medicine Applied to Forensic Sciences: New Advances and Perspectives for a Tailored Forensic Approach. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, [s. l.], v. 18, n. 3, 2017.

SEARCH COLLABORATIVE GROUP *et al.* SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 359, n. 8, 2008.

SHEPHERD, G. *et al.* Adverse Drug Reaction Deaths Reported in United States Vital Statistics, 1999-2006. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 46, n. 2, 2012.

SMITH, D. Max *et al.* CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. **Genetics in Medicine**, [s. l.], v. 21, n. 8, 2019.

SOUSA, Livia Alves Oliveira de *et al.* Prevalência e características dos eventos adversos a medicamentos no Brasil. **Cadernos de Saude Publica**, [s. l.], v. 34, n. 4, 2018.

SOUZA, Carlos Alberto Crespo de. FARMACOGENÔNIMA: JANELA À MEDICINA PERSONALIZADA. **The International Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 18, n. 8, 2013.

STAMER, Ulrike M *et al.* Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. **Anesthesia and analgesia**, [s. l.], v. 107, n. 3, 2008.

THEKEN, Katherine N. *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 108, n. 2, 2020.

THERVET, E *et al.* Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. **Clinical pharmacology and therapeutics**, [s. l.], v. 87, n. 6, 2010.

VAN KUILENBURG, A. B.P. *et al.* Genotype and phenotype in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. **Human Genetics**, [s. l.], v. 104, n. 1, 1999.

WEINSHILBOUM, Richard. Inheritance and Drug Response. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 348, n. 6, 2003.

WHIRL-CARRILLO, Michelle *et al.* An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 110, n. 3, 2021.

WILKE, R. A. *et al.* The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 92, n. 1, 2012.



WORLD HEALTH ORGAN TECH REP SER. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. **World Health Organization technical report series**, [s. l.], v. 498, 1972.

YANG, Jue Quin *et al.* Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations. **Fundamental & clinical pharmacology**, [s. l.], v. 17, n. 3, 2003.

ZANGER, Ulrich M.; RAIMUNDO, Sebastian; EICHELBAUM, Michel. **Cytochrome P450 2D6: Overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry**. [S. l.: s. n.], 2004.