

## **Efetividade e segurança de medicamentos em indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos com polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P-450: uma revisão sistemática**

Effectiveness and safety of drugs in individuals of different skin colors and ethnic groups with genetic polymorphism in the cytochrome P-450 enzymatic system: a systematic review

Efectividad y seguridad de los medicamentos en individuos de diferentes colores de piel y grupos étnicos con polimorfismos genéticos en el sistema enzimático del citocromo P-450: una revisión sistemática

Recebido: 01/08/2022 | Revisado: 15/08/2022 | Aceito: 17/08/2022 | Publicado: 25/08/2022

### **Luiz Eduardo Oliveira Matos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7470-273X>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: [eduardooliveiramattos@gmail.com](mailto:eduardooliveiramattos@gmail.com)

### **Rafael Ciro Marques Cavalcante**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-2883>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: [rafaelciro@academico.ufs.br](mailto:rafaelciro@academico.ufs.br)

### **Giselle de Carvalho Brito**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3982-2138>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: [gisellecbrito@academico.ufs.br](mailto:gisellecbrito@academico.ufs.br)

### **Keila Eduarda Pereira dos Santos**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-8195>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: [Keilaeduarda609@hotmail.com](mailto:Keilaeduarda609@hotmail.com)

### **Ivana Beatrice Mânica da Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0310-3190>

Universidade Federal de Santa Maria, Brasil

E-mail: [unfertc@academico.ufs.br](mailto:unfertc@academico.ufs.br)

### **Giancarlo Danezi Felin**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-9909>

Universidade Franciscana, Brasil

E-mail: [felingiancarlo@gmail.com](mailto:felingiancarlo@gmail.com)

### **Giulliano Danezi Felin**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2924-0246>

Universidade Franciscana, Brasil

E-mail: [felingiulliano@gmail.com](mailto:felingiulliano@gmail.com)

### **Tais Cristina Unfer**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6725-4003>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: [unfertc@academico.ufs.br](mailto:unfertc@academico.ufs.br)

### **Resumo**

Objetivou-se revisar, dentre indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos, como a efetividade e a segurança de medicamentos pode ser influenciada por variações farmacocinéticas resultantes de polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P-450 (CYP450). Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática, com abordagem descritiva e observacional. O protocolo da revisão sistemática foi submetido a registro na plataforma internacional *Prospective Register of Systematic Reviews* sob o número de identificação 25581. A coleta de dados foi realizada nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) através da PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), bem como na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foi possível identificar e descrever seis polimorfismos genéticos do CYP450 que parecem afetar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da farmacoterapia em usuários de medicamentos de diferentes cores de pele e grupos étnicos para os medicamentos Olanzapina, Efavirenz e Irinotecano. No entanto, os resultados encontrados não demonstraram a existência de diferenças clinicamente significativas quando avaliados os aspectos de segurança e efetividade de medicamento, apesar de serem identificados os polimorfismos no sistema enzimático do

CYP450 que influenciavam nesses parâmetros. Os achados apontam para a identificação dos genótipos individuais, sem recorte étnico ou de cor da pele, a fim de propiciar uma melhor aplicação da medicina de precisão, auxiliando, assim, na tomada de decisões terapêuticas na prática clínica sob à luz da Saúde Baseada em Evidências.

**Palavras-chave:** Estudo farmacogenômico; Farmacocinética; Origem étnica e saúde; Medicina de precisão; Medicina baseada em evidências.

### Abstract

The objective was to review, among individuals of different skin colors and ethnic groups, how the effectiveness and safety of drugs could be influenced by pharmacokinetics variations resulting from genetic polymorphisms in the cytochrome P-450 enzyme system (CYP-450). This is a systematic review study, with a descriptive and observational approach. The systematic review protocol was registered on the international platform *Prospective Register of Systematic Reviews under the identification number 25581111*. Data collection was performed on *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine)* through PubMed, Latin American Literature, and the Caribbean Health Sciences (LILACS), as well as the Scientific Electronic Library Online (SciELO). Six CYP450 genetic polymorphisms that may affect pharmacodynamic and pharmacokinetics parameters of therapy in drug users of different ethnic and skin color was identified and described to drugs as Olanzapine, Efavirenz, and Irinotecan. However, the results found did not demonstrate the existence of clinically significant differences when evaluating the aspects of safety and effectiveness of the drugs, despite the identification of polymorphisms in the CYP450 enzyme system that influenced these parameters. The findings point to the identification of individual genotypes, without ethnic or skin color cut, to provide a better application of precision medicine, thus helping to make therapeutic decisions in clinical practice in the light Evidence-Based medicine.

**Keywords:** Pharmacogenomic study; Pharmacokinetics; Ethnic health; Precision medicine; Evidence-based medicine.

### Resumen

El objetivo fue revisar, entre individuos de diferentes colores de piel y grupos étnicos, cómo la efectividad y la seguridad de los medicamentos pueden verse influenciadas por variaciones farmacocinéticas resultantes de polimorfismos genéticos en el sistema enzimático del citocromo P-450 (CYP450). Se trata de un estudio de revisión sistemática, con enfoque descriptivo y observacional. El protocolo de revisión sistemática se registró en la plataforma internacional *Prospective Register of Systematic Reviews* con el número de identificación 25581. La recolección de datos se realizó en las plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine)* a través de PubMed, Latin American Literature and Caribbean in Health Sciences (LILACS), así como la Biblioteca Científica Electrónica en Línea (SciELO). Fue posible identificar y describir seis polimorfismos genéticos de CYP450 que parecen afectar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de la farmacoterapia en usuarios de medicamentos de diferentes colores de piel y grupos étnicos para los medicamentos Olanzapina, Efavirenz e Irinotecan. Sin embargo, los resultados encontrados no demostraron la existencia de diferencias clínicamente significativas al evaluar los aspectos de seguridad y eficacia del fármaco, a pesar de la identificación de polimorfismos en el sistema enzimático CYP450 que influían en estos parámetros. Los hallazgos apuntan a la identificación de genotipos individuales, sin etnia ni color de piel, para brindar una mejor aplicación de la medicina de precisión, ayudando así a la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica a la luz de la Evidencia Basada en Salud.

**Palabras clave:** Estudio farmacogenómico; Farmacocinética; Salud étnica; Medicina de precisión; Medicina basada en la evidencia.

## 1. Introdução

A biotransformação dos xenobióticos é uma etapa importante da farmacocinética, envolvendo reações bioquímicas específicas e altamente ordenadas, sendo então os fármacos modificados por uma enorme variedade de enzimas. Dessa forma, se faz necessário compreender a formação de metabólitos ativos, tanto para prever resultados terapêuticos quanto para explicar a toxicidade de fármacos (Pereira, 2007). Um dos principais grupos de genes responsáveis pela codificação das enzimas que auxiliam no processo de biotransformação é a superfamília, composta de 57 genes, do Sistema Enzimático Citocromo P-450 (CYP450). Cerca de 21% das enzimas dessa superfamília são responsáveis por mais de 75% de todas as reações de oxidação da fase I da biotransformação de fármacos (Bandeira et al., 2014).

A formação dos metabólitos ocorre por duas diferentes fases de metabolismo, as quais ocorrem simultaneamente. As reações de fase I são comumente reações de oxidação (epoxidação ou carboxilação – como hidroxilação alifática), redução (do grupo nitro ao grupo de amina ou redução da carbonila ao álcool), desalquilação e hidrólise (conversão de éster ou amida ao álcool e amina, ou transformação de hidrazidas ao ácido e hidrazina substituída). Quanto as reações de fase II, sabe-se que

ocorrem geralmente as reações de glicuronidação (formação dos grupos de ácido carboxílico, álcool, fenol e amina), sulfatação (formação de álcool, fenol e amina), metilação (ácidos carboxílicos) e acilação/acetilação (formação de aminas). Quanto a conjugação da glutathione, há a formação de compostos halogenados, epóxidos, óxidos de areno e quinonaminas. Dessa forma, os fármacos são biotransformados em metabólitos de polaridade crescente, até que possam ser excretados pelos rins (Pereira, 2007, Bandeira et al., 2014).

Em sua maioria, enzimas são estruturas proteicas altamente especializadas com função de catalisar reações químicas. Sendo uma proteína, em sua maioria, a estrutura da enzima depende de uma codificação genética bem específica, garantindo e caracterizando sua funcionalidade. Nesse prisma, frente aos processos altamente complexos da biotransformação, diversos fatores podem influenciar na expressão e função de isoenzimas, dentre eles os fatores genéticos, fisiológicos, fatores farmacodinâmicos, fatores ambientais e fatores inerentes à administração do medicamento (Rocha, 2004). Os genes presentes no sistema enzimático CYP450 são polimórficos, possuindo muitas variantes de Polimorfismos de Nucleotídeo Único (conhecido também pela sigla em inglês SNP – *Single Nucleotide Polymorphisms*). Esses polimorfismos são compreendidos como variações ou mutações em genes que codificam uma ou mais proteínas ou RNA que aparecem com frequência maior ou igual que 1% na população, e resultam na mudança de um nucleotídeo para outro (transição ou transversão), ou ainda por adição ou deleção de um nucleotídeo.

Tais diferenças genéticas permitem que os sítios-alvo dos fármacos, seus transportadores e enzimas que catalisam metabolismo desses medicamentos sofram variações, podendo, assim, afetar a farmacoterapia. As alterações mais comuns estão relacionadas às modificações nos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos que influenciam na efetividade e na segurança do uso de medicamentos, mesmo respeitando parâmetros como doses mínimas e máximas (Rocha, 2004, Bandeira et al., 2014, Nguyen et al., 2019).

Nessa óptica, a efetividade e segurança de medicamentos pode ser altamente variável dentre os seres humanos. Estima-se que 40% a 70% dos usuários de medicamentos apresentem diferenças na resposta farmacoterapêutica. É reconhecido que os genótipos não têm, obrigatoriamente, resultados iguais nos diferentes portadores, pois a complexa interação entre fatores genéticos e socioambientais parecem influenciar sobre os fenótipos metabolizadores. Ainda assim, o entendimento sobre os fenótipos metabolizadores permite classificá-los considerando a variabilidade farmacocinética e as variações genéticas em 5 categorias: a) metabolizador ultrarrápido, b) metabolizador rápido, c) metabolizador normal, d) metabolizador intermediário e, e) metabolizador pobre. Cada classificação compreende características específicas de aumento, redução ou ausência de atividade enzimática e seus efeitos potenciais na segurança e efetividade da FT. Os fatores que podem estar envolvidos na variabilidade individual à medicamentos são: os erros de medicação, baixa adesão à farmacoterapia e variabilidades individuais e populacionais. Essas variabilidades decorrem principalmente de polimorfismos genéticos no sistema enzimático CYP450. Polimorfismos em isoenzimas na biotransformação de fármacos estão envolvidos em cerca de 30% dos usuários de medicamentos que apresentam prejuízos do tratamento medicamentoso (Zhou et al., 2017).

Apesar da biotransformação ser o foco inicial dos estudos farmacogenéticos, sabe-se que as demais etapas da cinética e a farmacodinâmica podem sofrer modulações de resposta diante da variabilidade genética individual. Em geral, a farmacogenômica possibilita ampliar a efetividade da FT, minimizar a toxicidade de fármacos e até mesmo identificar os medicamentos mais efetivos e adequados para cada usuário de medicamentos. As variações particulares nos genótipos genéticos por cada usuário de medicamento podem ser utilizadas como ferramentas para subsidiar e guiar decisões terapêuticas, otimizando o desfecho clínico da farmacoterapia. A relação entre polimorfismos genéticos específicos no sistema CYP450, a efetividade e segurança de medicamentos e sua relação quanto às diferentes cores de pele e grupos étnicos tem sido cada vez mais investigada, caracterizando-se como importante seção para a detecção da frequência de determinados polimorfismos estudados em diferentes populações. Soriano et al (2011) apontam que frequências alélicas do CYP2A6\* e

CYP2A6\*9A de populações equatorianas são mais prevalentes quando comparadas a grupos caucasianos e africanos, e mais reduzidas quando em grupos asiáticos. Ao mesmo passo, McGraw e Waller (2012) demonstraram como diferenças nos fenótipos metabólicos podem estar relacionadas a distribuições alélicas entre diferentes grupos étnicos para as isoenzimas CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 e CYP2C9. Outros autores investigam também acerca do impacto clínico de variações enzimáticas individuais (Zanger & Schwab, 2013) e as implicações dos dados farmacogenéticos quanto a tratamentos de medicina personalizada (Zhou et al., 2017).

Considerando a influência de polimorfismos genéticos como um aspecto importante para estabelecimento da efetividade e segurança da FT, objetivou-se revisar, dentre indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos, como a efetividade e a segurança de medicamentos pode ser influenciada por variações farmacocinéticas resultantes de polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P-450.

## 2. Metodologia

### 2.1 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo do tipo revisão sistemática, com abordagem descritiva e observacional. O protocolo da revisão sistemática foi submetido a registro na plataforma internacional *Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número de identificação 255814, sendo esta revisão guiada pela pergunta: “Em humanos que possuem polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P-450, como a eficácia e a segurança dos medicamentos são afetadas em indivíduos de diferentes cores de pele e grupos étnicos, considerando variações nos parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica?”. A pergunta norteadora foi baseada na estratégia do acrônimo PICO (P = população; I = intervenção; C = comparador/controle; O = *outcome*, ou desfecho) (Quadro 1).

**Quadro 1.** Estratégia e Acrônimo PICO da Revisão Sistemática (2021).

População	Indivíduos que possuem polimorfismos genéticos nos genes correspondentes ao sistema enzimático do citocromo P-450
Intervenção	Efetividade e segurança na utilização de medicamentos
Comparador	Diferentes cores de pele e grupos étnicos/etnias
Desfecho	Variações nos parâmetros de farmacocinética e farmacodinâmica

Fonte: Elaboração própria.

Além do desfecho primário, outros desfechos adicionais foram investigados como a melhora ou o prejuízo de desfechos clínicos, Problemas Relacionados à Medicamentos (PRM), Reações Adversas à Medicamentos (RAM), adesão à farmacoterapia, morbidade referida, avaliação de biodisponibilidade, polifarmácia (considerando uso de 3 ou mais medicamentos), aspectos de fenoc conversão, isoenzimas, polimorfismos e tipos de fenótipo metabolizador.

Toda a bibliográfica investigada e utilizada durante a escrita do texto se encontra citada nas referências. Não foram coletadas informações secundárias dos usuários de medicamentos, visto que se trata de um estudo de revisão de literatura e, dessa forma, não trará prejuízos diretos aos indivíduos, não sendo necessária autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

### 2.2 Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada no período de dezembro de 2020 a março de 2021 nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) através da PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), bem como na *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

Foram incluídos na análise todos os trabalhos publicados no recorte temporal sem delimitação temporal inicial até março de 2021. Ao mesmo passo, foram considerados ensaios clínicos, podendo esses serem randomizados ou não randomizados, cego (monocego ou duplo cego) ou aberto, desde que investigassem a otimização da terapia medicamentosa (efetividade e segurança de medicamentos – em parâmetros farmacocinéticos) e utilizassem o perfil genético dos usuários de medicamentos, de qualquer idade. Ainda para a inclusão na análise, foi imprescindível que os estudos se caracterizassem como estudos de pesquisa em humanos e incluíssem indivíduos com polimorfismos genéticos no sistema enzimático CYP450, desde que possuíssem recorte por etnia ou cor da pele. Também foram incluídos os trabalhos que disponibilizassem acesso gratuito ao texto integral, nos idiomas português, espanhol e inglês.

A farmacogenética e farmacogenômica possuem seu enfoque na terapia personalizada, inclusive para os diferentes grupos étnicos e indivíduos com diferentes cores de pele, possuindo diferentes métodos e delineamentos em seus estudos. Em investigações para compreensão adequada da causalidade entre variáveis independentes e dependentes é necessário, no mínimo, algum grau de controle do experimento para fins de comparação entre os grupos de intervenção e experimentação. O padrão ouro para compreensão da causalidade é considerado através do delineamento experimental dos ensaios clínicos randomizados. Para a melhor compreensão entre as causalidades de farmacogenética ou farmacogenômica e grupos étnicos, foram selecionados apenas os estudos de Ensaios Clínicos.

A seleção dos artigos foi baseada, primariamente, em títulos e resumos, utilizando a *Rayyan QCRI Platform*. Seguiram excluídos os demais trabalhos que não consideraram o recorte racial/étnico/cor da pele no estudo e que não cumpriram os demais critérios de seleção acima mencionados. Foram extraídos todos os dados analisados de forma quantitativa, qualitativa e por métodos mistos.

Os termos “cor de pele” e “grupos étnicos” foram utilizados neste estudo considerando o prisma de que: 1) grupos étnicos/etnia referem-se ao âmbito/seio comunitário que partilha de afinidades linguísticas e culturais, bem como de semelhanças genéticas, e mantém isolamento relativo a outros grupos populacionais; 2) a cor da pele é considerada apenas uma característica individual dos pertencentes aos diferentes grupos étnicos, ou seja, um classificador social sem determinação de ancestralidade; 3) Apesar de existir um ressurgimento nos últimos tempos enquanto classificador social, o termo “raça” foi evitado neste trabalho, considerando as recomendações de abolir o referido termo do contexto genético, sendo utilizados apenas a etnia/grupos étnicos e a cor da pele como os únicos classificadores sociais, visto que raças não existem a partir de um ponto de vista biológico, e devem ser compreendidas como construtos sociais que abrangem estruturas sociopolíticas e territoriais (Barata, 2009, Santos et al., 2010, Jesus-Ferreira & Ferreira, 2011).

### 2.3 Estratégia de busca e extração de dados

Além dos operadores booleanos “OR” e “AND”, os descritores selecionados para a busca foram retirados da Biblioteca Virtual em Saúde – Descritores em Ciências de Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings Terms* (MeSH): “*Polymorphism, genetic*” OR “*Polymorphism, Single Nucleotide*” OR “*Genetic variation*” AND “*pharmacogenetics*” OR “*Pharmacogenomic variants*” AND “*Cytochrome P-450 Enzyme System*” AND “*pharmacokinetics*” AND “*Pharmacologic actions*” AND “*Ethnic groups*” AND “*Race factors*”.

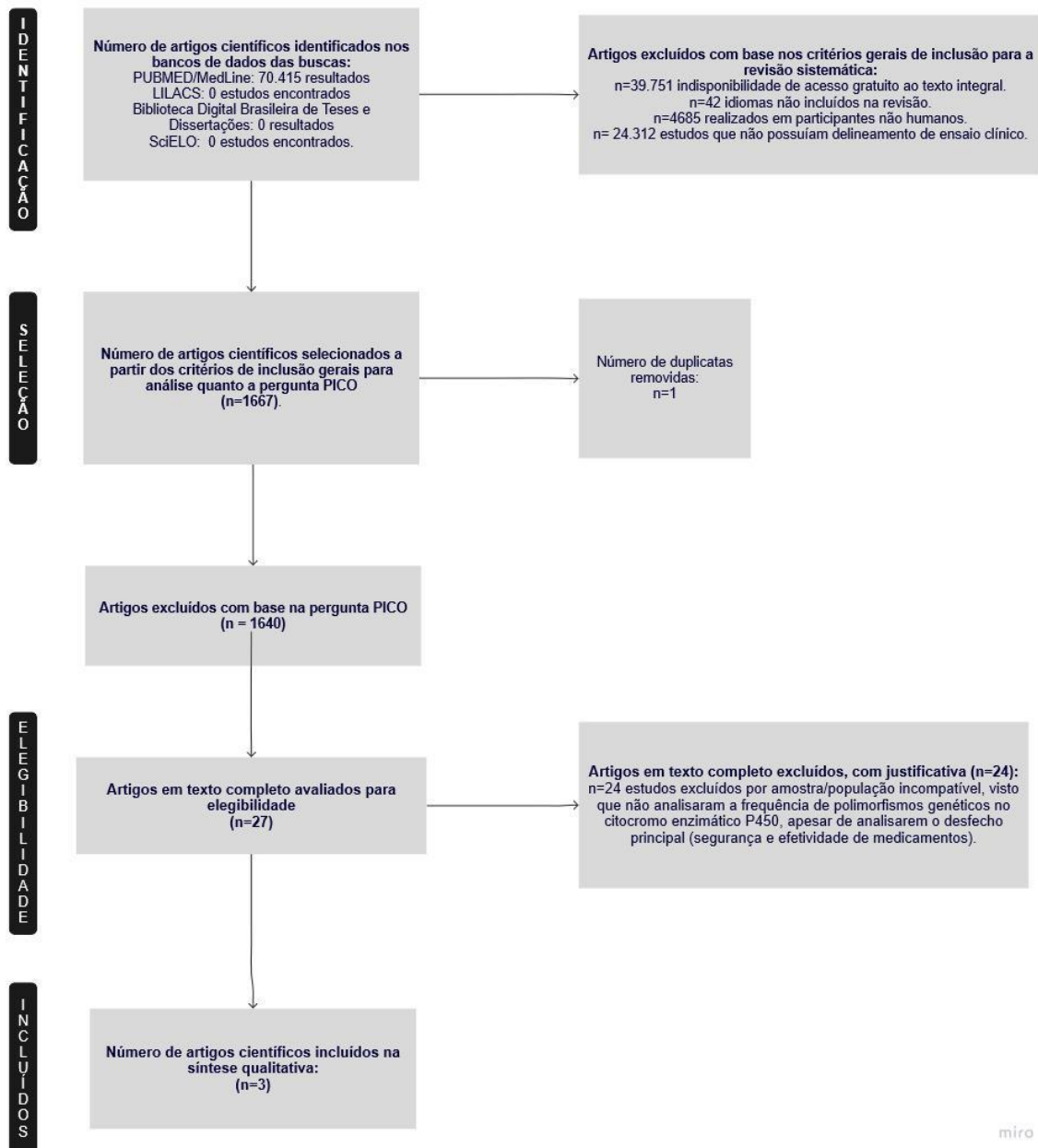
Dois pesquisadores checaram, de forma cega, as decisões um do outro, quanto a estudos no que se refere aos critérios de inclusão à revisão sistemática. Um terceiro pesquisador (revisor) participou em casos de desacordos de elegibilidade. Utilizou-se a ferramenta *Risk of Bias da Cochrane Collaboration (ROBINS-II)* para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, sendo executada de forma independente por dois revisores, seguido por uma discussão entre si sobre quaisquer discrepâncias. Inicialmente fora esperada uma avaliação de 15% da amostra, entretanto, devido ao baixo número de estudos incluídos, foi considerada a avaliação de 100% da amostra final para garantir a consistência dos achados.



### 3. Resultados

Através da estratégia de busca adotada foram identificados 70.415 estudos, oriundos da ferramenta PubMed e base de dados MedLine. Após a triagem quanto aos critérios de inclusão, 1.667 estudos foram selecionados. Durante a triagem, um estudo em duplicata foi excluído da análise. Posteriormente, foram excluídos outros 1639 artigos por não responderem à pergunta guia desta revisão. Assim, 27 estudos foram considerados potencialmente relevantes, sendo lidos na íntegra para avaliação de elegibilidade. Após determinação de elegibilidade, foi visto que 24 estudos não apresentavam em seus métodos dados quanto à investigação de polimorfismos genéticos no sistema enzimático CYP450, apesar de possuírem o recorte por corte de pele/etnia em sua amostra para avaliação de desfechos como segurança e efetividade do uso de medicamentos. Assim, apenas 3 estudos compuseram a amostra final para análise (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos artigos para revisão sistemática sobre a identificação de polimorfismos genéticos que influenciam aspectos de segurança e efetividade nos usuários de medicamentos de diferentes cores de pele e/ou grupos étnicos (2021).



Fonte: Elaboração própria.

Os estudos incluídos na revisão sistemática estão descritos e caracterizados quanto ao título, autoria, ano e idioma (Quadro 3).

**Quadro 3.** Caracterização e descrição dos artigos incluídos na revisão sistemática (2021).

Artigo	Base de Dados	Título	Autores	Ano	Idioma
X1	NCBI	Racial differences in advanced colorectal cancer outcomes and pharmacogenetics: a subgroup analysis of a large randomized clinical trial	Sanoff et al.	2009	Inglês
X2	NCBI	Genetic Variation in CYP3A43 Explains Racial Difference in Olanzapine Clearance	Bigos et al.	2011	Inglês
X3	NCBI	Race/ethnicity and the pharmacogenetics of reported suicidality with efavirenz among clinical trials participants	Mollan et al.	2017	Inglês

Fonte: Elaboração própria.

Foi percebido que os estudos incluídos na amostra final objetivaram comparar diferentes desfechos clínicos em pacientes diversos sob regimes medicamentosos variados (Quadro 4).

**Quadro 4.** Descrição dos objetivos e métodos dos estudos incluídos na revisão sistemática (2021).

Artigo	Objetivo	Método
X1	Objetivou comparar os diferentes desfechos clínicos em pacientes brancos e negros com câncer colorretal metastático que utilizavam tratamento quimioterápico.	Análise de subgrupo de Ensaios Clínicos Randomizados envolvendo 1412 pacientes. Análise farmacogenética realizada em 486 pacientes, sendo avaliados cerca de 34 SNP, inserção ou deleções e variantes das enzimas associadas aos medicamentos de interesse: Irinotecano, Oxaliplatina e Fluorouracil. A análise secundária foi realizada quanto a cor da pele/etnia e desfechos clínicos relevantes, investigando a associação entre genótipos e cor da pele/etnia.
X2	Objetivou identificar preditores genéticos da depuração da olanzapina e em última análise a resposta terapêutica.	Ensaio clínico randomizado o qual incluiu pacientes com esquizofrenia nos EUA. Houve coleta de dados sociodemográficos e amostras de plasma. A análise do plasma foi realizada através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e da espectrometria de massas. A abordagem genética foi realizada através do método de “gene candidato”, sendo feita a genotipagem para 26 SNPs próximos das enzimas metabolizadoras do medicamento Olanzapina (CYP1A2, CYP2D6, FMO3 e CYP3A).
X3	Analisar se os genótipos conhecidos por prever o aumento da concentração plasmática do efavirenz estão associados ao aumento da probabilidade de suicídios entre os indivíduos que utilizam o medicamento efavirenz.	Análise de estudos ECR com enfoque nos dados genéticos e suicídio, abordando recorte da cor de pele/etnia branca, negros e hispânicos. Não houve recorte para etnia de asiáticos e outras. As variáveis analisadas foram sexo, idade, história de uso de drogas de abuso, história psiquiátrica e uso de medicamentos psicotrópicos. Análise estatística por proporção de COX e Hazard Ratio (HR)

Fonte: Elaboração própria.

Os desfechos primários de efetividade e segurança da terapia medicamentosa quanto às isoenzimas, polimorfismos genéticos e cor da pele/etnia estão apresentados no Quadro 5. Foram observados cerca de 6 polimorfismos genéticos no CYP450 associados à etnia em diferentes isoformas e diferentes desfechos de efetividade e segurança do uso de medicamentos. Devido à baixa amostra de estudos incluídos, a investigação também descreve outros genótipos não inclusos no sistema enzimático CYP450, mas que parecem influenciar na efetividade e segurança da FT.

**Quadro 5.** Descrição dos polimorfismos genéticos que influenciam aspectos de segurança e efetividade nos usuários de medicamentos de diferentes cores de pele e/ou grupos étnicos (2021).

Artigo	Isoenzimas, polimorfismos genéticos e cor da pele/grupos étnicos	Segurança e efetividade de medicamentos
X1	Foram identificadas algumas associações altamente significativas entre genótipo e cor da pele/etnia. Para o medicamento Fluorouracila, as variantes DYPD*9A (p<0,0001), MTHFR (A222V, E429A e R549Q (p<0,021) e a deleção TYMS 1494 (p=0,011) estavam associadas à cor da pele. Para o Irinotecano, as variantes ABCB1 [p<0,0001 (3435C>T)], CYP3A4*1B (p<0,0001), CYP3A4*3 (p<0,0001), CYP3A5*3 (p<0,0001) e UGT1A1*28 (p<0,0081) foram significativamente associadas aos grupos étnicos. Apenas a variante ABCC2*3 não esteve associada à cor da pele (p=0,051). Por sua vez, a Oxaliplatina, apenas os genótipos variantes ERCC1 N118N (p<0,001), ABCG2 Q14K (p=0,017), XRCC1 R399Q (p=0,0006), o haplótipo ERCC2 D711D (p=0,0002) e a deleção GSTM1 (p<0,0001) estiveram associados à cor da pele/etnia.	Os pacientes negros foram considerados menos propensos a ter resposta objetiva a redução do tumor, bem como menos propensos a ter eventos adversos graves da quimioterapia. No entanto, o genótipo homocigoto UGT1A1*28 ou 7/7 foi associado a maior risco de neutropenia de grau 3 a 4 e mais comum em negros que em brancos. Os achados sinalizam diferenças quanto à toxicidade e segurança num recorte étnico, mas não devem ser generalizados.
X2	Os autores identificaram um único polimorfismo genético, o CYP3A43; rs472660, que prevê, de forma altamente significativa e associada estatisticamente à depuração do fármaco olanzapina. O genótipo CYP3A43, possivelmente preditor da depuração do fármaco olanzapina, quando analisado em cada cor/etnia, indica que o efeito geral não é um artefato da estratificação étnica. Uma regressão linear nos 74 afro-americanos participantes do estudo revelou que o genótipo CYP3A43 previu mais de 10% da depuração de olanzapina nesses pacientes. Enquanto em caucasianos foi um valor de quase 5%. A depuração também pode ser afetada em 6% pelo sexo masculino.	A identificação baseada no genótipo foi significativamente associada a melhorias na resposta clínica do paciente. Pacientes com maior depuração (menor concentração de olanzapina) apresentaram mais sintomatologias positivas e psicopatológicas gerais, em invés de sintomas negativos (os antipsicóticos são mais eficazes na melhoria dos sintomas psicóticos positivos do que os sintomas negativos).
X3	Foram identificados os seguintes genótipos CYP2B6 associados a um aumento do suicídio relatado entre participantes que foram aleatoriamente designados para receber regimes contendo efavirenz em ensaios clínicos: [516G→T (rs3745274)], CYP2B6 [983T→C (rs28399499)] CYP2B6 [15582C→T (rs4803419)] e CYP2A6 [-48T→G (rs28399433)]. Essa associação foi mais aparente em participantes brancos e atenuada em participantes negros.	Foi possível observar uma modificação significativa na medida de efeito para cor/etnia na análise durante o tratamento com efavirenz, sendo possível notar uma associação positiva entre genótipos e seus polimorfismos e eventos de suicídio, sendo mais prevalentes tais eventos entre os brancos, intermediárias entre os hispânicos e não presente em participantes negros. No entanto, quando avaliado em um recorte por cor versus fenótipos metabolizadores, foi visto que entre os participantes negros os fenótipos metabolizadores lentos e intermediários não pareciam estar em maior risco do que os metabolizadores ultrarrápidos ou rápidos. Entretanto, para participantes brancos e hispânicos parecia haver certa associação entre fenótipo metabolizador e tendência suicida.

Fonte: Elaboração própria.

Dois estudos apresentaram alguma preocupação quanto ao risco de viés, nos domínios referentes ao processo de randomização (n=1; X1) e na seleção de resultado relatado (n=1; X3). Tais preocupações parecem ser resultantes de limitações importantes como a não proporcionalidade entre o número de indivíduos pertencentes às diferentes cores da pele e grupos étnicos, exclusão de minorias étnicas e análise de dados oriundos de estudos com outros enfoques, reconhecidas, em partes, pelos autores dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

#### 4. Discussão

Em síntese primária, os resultados encontrados não demonstraram a existência de diferenças significativas e robustas na avaliação de aspectos de segurança e efetividade de medicamentos em indivíduos de diferentes cores de pele e/ou grupos étnicos, resultantes de variações de parâmetros farmacocinéticos, apesar de serem identificados os polimorfismos no sistema enzimático do CYP450 que influenciam nesses parâmetros. Os polimorfismos genéticos parecem explicar, por si só e sem



necessidade de estratificação étnica, as variabilidades individuais. Também foi possível identificar outros polimorfismos não pertencentes ao CYP450, mas importante para parâmetros cinéticos e dinâmicos de medicamentos.

Diferentes autores indicam grande variabilidade de genótipos envolvidos em variações individuais de segurança e efetividade dos fármacos (Santos, 2015, Carvalho, 2018, Costa, 2018, Nicola, 2019). Os achados deste estudo quanto às modulações de segurança e efetividade de tratamentos quimioterápicos utilizados em pacientes com câncer colorretal (Sanoff et al., 2009; X1) parecem sinalizar diferenças quanto à segurança desses medicamentos dentre os diferentes grupos étnicos. Foram identificados polimorfismos genéticos associados significativamente com a cor da pele para isoenzimas do CYP-450 no medicamento quimioterápico Irinotecano.

O polimorfismo UGT1A1\*28 foi associado à etnia e influenciou nos diferentes desfechos de reações adversas, como a neutropenia (Sanoff et al., 2009; X2). Carrera (2015) menciona que o polimorfismo UGT1A1\*28 é responsável pelas variações individuais de segurança, como a toxicidade grave, e de efetividade do irinotecano, visto que pacientes homocigotos para tal polimorfismo (UGT1A1\*28) apresentam risco maior de neutropenia em comparação a pacientes heterocigotos, ao mesmo passo que a neutropenia parece também estar associada a concentrações plasmáticas do metabólito ativo do irinotecano. Wei et al. (2019) orientam para realização de genotipagem para alelos UGT1A1\*6 e UGT1A1\*28 a fim de garantir segurança e efetividade para o tratamento do câncer colorretal e, ao mesmo passo, o tratamento ser mais econômico para pacientes e serviços de saúde.

Quanto a 5-Fluoruracila (5-FU), o genótipo da enzima DPYD\*A9 (rs1801160) (não pertencente ao sistema do CYP450) esteve associado para a influência de metabolização e cor da pele de forma significativa para a 5-FU. He et al (2008) referem que a variante 85 T>C não resultou em impactos clínicos para os indivíduos que possuem esses polimorfismos por não modular a função enzimática da DPYD. Apesar disso, é reconhecido o impacto terapêutico e clínico de genótipos variantes que influenciam na toxicidade da 5-FU (Neto, 2018).

Outros estudos discorrem sobre o impacto clínico dos genótipos e alelos polimórficos na DPYD, como a redução de função associada aos alelos rs115232898 (55A>G / Y186C) e rs67376798 (2846A>T) (OFFER et al., 2014) e rs75017182 (1129-5923C>G) e rs56038477 (1236G>A) (NIE et al., 2017). A perda de função enzimática esteve associada a polimorfismos rs3918290 (1905+1G>A) (OFFER et al., 2013), rs1801268 (2983G>T) e rs1801266 (703C>T / R235W) (OFFER et al., 2014). Shreshta et al (2018) identificaram, em estudo in vitro e computacional, cerca de 300 polimorfismos na DPYD, mas não houve avaliação do impacto clínico desses alelos.

Polimorfismos não pertencentes ao CYP450, como a deleção 6 TYMS 1494 e mutações (A222V, E429A e R549Q) na Metilenotetrahidrofolato Redutase (MTHFR) estiveram associadas à cor da pele, enzimas fundamentais no processo de metabolismo do folato. Dúran (2019) refere que a del6TYMS1494 parece estar relacionada ao risco de desenvolvimento de tumores de mama mais agressivos, no entanto, não há associação entre o polimorfismo e desfecho clínico. Martins, Wagner e Linden (2013) discorrem sobre a influência de tais enzimas na citotoxicidade do 5-FU e descrevem que a presença de mutações simultâneas nessas duas enzimas está associada ao aumento da toxicidade do medicamento 5-FU e sugerem que a identificação de SNP nessas enzimas é considerada de baixo valor preditivo no uso clínico, quando utilizadas de forma isolada (Neto, 2018).

A 5-FU parece influenciar na inibição do gene da proteína Timidilato Sintetase (TYMS), essa inibição pode resultar em expressão reduzida da Timidilato Sintetase (TS) e, conseqüentemente, apresentar um aumento do risco de citotoxicidade. Assim, os efeitos citotóxicos da 5-FU são estendidos a células saudáveis da medula óssea e enterócitos da mucosa intestinal, dentre diversos outros locais, o que explicaria a alta prevalência de efeitos adversos como a neutropenia (Carrera, 2015, Wei et al., 2019).

Não foram encontradas variantes no CYP-450 associadas à etnia para a oxaliplatina. No entanto, o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC, 2021) traz destaque, de forma provisória, para as deleções no gene da

Glutathionas S-transferases (GST), como a GSTT1 e GSTM1, que esteve associada à etnia (Sanoff et al., 2009; X1). Apesar de todas as GST possuírem polimorfismos nas diferentes populações humanas, os polimorfismos nulos, resultantes de deleção, como o GSTM1 e GSTT1 – associados ou isoladamente – são discutidos por diversos autores como fatores de correlação entre diferentes cânceres e carcinomas (Gong et al., 2012, Duggans et al., 2013, Silva et al., 2015), inclusive frente aos diferentes desfechos clínicos em pacientes tratados com oxaliplatina (KAP et al., 2014), demonstrando a identificação dos polimorfismos nulos na GST como potenciais marcadores para a predição da terapia com oxaliplatina. No entanto, os autores destacam cautela na interpretação e generalização desses resultados.

Os achados ainda destacam as mutações no genótipo CYP3A4 e suas influências na depuração da olanzapina e efetividade do Irinotecano em indivíduos de diferentes grupos étnicos. As variantes CYP3A4\*1B, CYP3A4\*3 e CYP4A5\*3 estiveram associadas à etnia e a diferentes desfechos da quimioterapia (SANOFF et al., 2009; X1), ao passo que Bigos et al (2011; X2) identificaram o genótipo CYP3A43 e o polimorfismo rs472660 associado a prejuízos na depuração do fármaco e no corte étnico.

Bigos et al (2011; X2) observam para o ajuste na associação da variável de interesse (depuração da olanzapina) e sua associação com a etnia, utilizando um modelo computacional de farmacocinética que trabalhava previamente na análise dos dados com previsão otimizada da depuração da olanzapina com dados como sexo, tabagismo e cor-etnia. Os autores (Bigos et al., 2011; X2) discorrem que nesse modelo, quando adicionada à variável do genótipo CYP3A43 (rs472660), foi possível observar que a cor-etnia deixou de ser um indicador significativo na depuração da olanzapina; a inclusão do genótipo ainda foi capaz de explicar cerca de 5% de alterações na depuração, onde não houve influência da cor e etnia. Quando removida a cor-etnia do modelo farmacocinético, porém com a permanência do genótipo e polimorfismo identificado, não houve mudança nos resultados preditores de depuração nos indivíduos e nas diferentes etnias, assim, demonstrando o papel preponderante da variabilidade individual de genótipos sobre os aspecto cor-etnia.

Uma compreensão mais profunda desses fatores de fenoc conversão, junto aos polimorfismos genéticos e demais fatores que afetam a CYP3A4, poderiam explicar as diferenças de depuração da olanzapina, inclusive, independentemente do recorte étnico. A depuração da olanzapina é afetada em até 25% pelo consumo de tabaco (Bigos et al, 2011; X2). Mora et al (2015) frisam para os achados de fenoc conversão, em especial o tabagismo e cinética do olanzapina, considerando a sua importância frente a sua influência em parâmetros farmacocinéticos. Outros polimorfismos, como o alelo CYP1A2 \*1F, apresentam alta associação com ao aumento de atividade enzimática e menor efetividade para o tratamento com a olanzapina (Brito, 2015). Dessa forma, a melhor compreensão dos fatores de fenoc conversão poderia resultar em uma melhor efetividade da terapia farmacológica, pois além de otimizar a dose dentro da faixa “terapêutica”, possivelmente a depuração poderia, conseqüentemente, também ser otimizada, o que, posteriormente, levaria a uma melhor adesão à farmacoterapia já que: a) os usuários do medicamento olanzapina que possuem depurações mais alta/concentração mais baixa do fármaco tinham maior probabilidade de interromper devido a um efeito terapêutico inadequado; b) os pacientes com depuração mais baixa/concentração mais alta tinham maior probabilidade de interromper devido a efeitos colaterais inaceitáveis (Bigos et al., 2011; X2).

Existem alguns desafios para se tornarem nítidos os aspectos de variação na atividade das isoenzimas da família CYP3A4, principalmente quando se deseja partir puramente da base genética para compreender as variabilidades interindividuais de atividade enzimática da CYP3A4. Isso ocorre, principalmente, devido à expressão hepática dessa enzima variar em até 40 vezes, somado a isso a possibilidade de explicação atribuída a fatores de fenoc conversão (Castro, 2019).

Não foram encontradas recomendações clínicas em face ao polimorfismo encontrado para a Olanzapina. Ante ao tratamento quimioterápico utilizando irinotecano, fluorouracila e oxaliplatina e aos polimorfismos encontrados, o CPIC orienta o manejo do medicamento frente aos diferentes fenótipos metabolizadores e escores de atividade enzimática (EUA, 2020).

Para a 5-FU, em usuários de medicamentos metabolizadores normais, deve-se utilizar a dosagem farmacológica usual, sem ajuste de dose. Para metabolizadores intermediários, é sugerida a redução de 50% a 25% da dosagem, enquanto pobres metabolizadores devem evitar o tratamento com o 5-FU. Salienta-se que a depender da variação do score de atividade enzimática para pobres metabolizadores, o pró-fármaco da 5-FU pode ser considerada uma alternativa (Amstutz et al., 2017).

O CPIC não fornece orientações quanto às decisões terapêuticas do Irinotecano. No entanto, para reduzir os efeitos adversos como a neutropenia, a agência *Food and Drugs Administration* (FDA) orienta aos prescritores considerarem baixas dosagens iniciais ao passo que a posologia deve ser modulada frente a tolerância individual do paciente (EUA, 2021).

No caso do tratamento anti-HIV com o efavirenz, Mollan et al (2017; artigo X3) afirmam que os genótipos CYP2B6 (polimorfismos rs3745274, rs28399499 e rs4803419) e CYP2A6 (polimorfismos rs28399433) parecem interferir na efetividade e segurança do uso do deste medicamento, uma vez que influencia negativamente para o comportamento suicida em populações de cor da pele branca, discorrendo também sobre a associação atenuada em populações negras.

Lamba et al. (2003) e Zhang et al. (2010) descrevem, em evidências classificadas como limitadas pelo PharmVar (2020b), que genótipos como o CYP2B6\*6 e ABCB1 c.4036A>G, assim como outros polimorfismos genéticos no CYP2A6, estiveram associados com variações da concentração plasmática de EFV, como a associação entre o SNP intrônico rs762551 e o aumento de indutibilidade do CYP1A2, isoenzima que desempenha certo papel no metabolismo do EFV (Mhandire et al., 2015). Para os genótipos CYP2B6\*6 e ABCB1 c.4036A>G, mesmo após controle do efeito dos genótipos, a etnia ainda foi um fator de influência na concentração plasmática (Ngaimisi et al., 2013).

Apesar dos estudos discorrem sobre o a inibição das isoenzimas CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4, sem inibição notada para a CYP2E1, não foi possível avaliar o impacto clínico desses alelos e modulações de efetividade e toxicidade devem ser ponderados.

O polimorfismo rs3745274 (Mollan et al., 2017; X3) resulta na expressão de uma proteína com função diminuída, o que poderia levar a aumento de concentração plasmática do EFV. No entanto, as evidências quanto à avaliação desse polimorfismo ainda são limitadas. Outros fatores influenciam na cinética do EFV, como os níveis de expressão de glicoproteínas no intestino delgado, que, possivelmente, seriam capazes de influenciar na absorção de substratos administrados por via oral, o que ainda permanece controverso e sem associação robusta. As combinações de polimorfismos no CYPABCB1 na posição 2677 G>T e CYP2B6 (rs3745274, posição 516>T) também estão associadas ao aumento da biodisponibilidade do fármaco. O polimorfismo MRP1 816 G>A (rs45560437) do gene ABCC1 foi associado ao desenvolvimento de efeitos adversos do EFV, inclusive em efeitos adversos neuropsiquiátricos (Valeriano, 2016). Carvalho (2018) demonstrou outros possíveis SNP do CYP2A6, como rs8192726, rs1042389 e rs707265, que possivelmente poderiam afetar a cinética do EFV, e esses não estiveram associados a falhas de efetividade e segurança do EFV.

Cummins et al. (2015) discorrem que tanto o alto risco genético para os SNP no CYP2A6, CYP2B6 e CYP3A4 quanto as chances de descontinuação do tratamento com EFV resultante de diferentes desfechos de segurança foram mais frequentemente associadas a negros em comparação a não negros. No entanto, os autores discorrem também que, apesar desses achados, observou-se que as maiores chances para a descontinuação do tratamento, influenciados por reações adversas, esteve mais associado à perda ou redução da função alélica para isoenzimas envolvidas na metabolização do EFV, principalmente para genótipos da CYP2B6 quando comparada a associação à fatores étnicos.

O FDA atenta para o alto risco de evento adverso cardíaco, como o prolongamento do intervalo QT resultante de alta biodisponibilidade de EFV (EUA, 2021). Para o polimorfismo na CYP2B6, é recomendado que o tratamento farmacológico para metabolizadores ultrarrápidos, rápidos e normais permaneça na dosagem de até 600 mg/dia. Para metabolizadores intermediários, deve ser considerada uma redução de dose para 400 mg/dia. Quanto a metabolizadores lentos, orienta-se uma

dosagem entre 400 mg a 200 mg por dia, onde os prescritores devem avaliar a relação de risco-benefício frente a terapia farmacológica e a concentração terapêutica do fármaco (Desta et al., 2019).

Como notado, observou-se um perfil variado de isoformas e alelos da CYP450 envolvidas nos estudos incluídos, assim como um perfil diverso de classes medicamentosas como antiviral para o HIV-1 (efavirenz), antipsicótico (olanzapina) e quimioterápicos (irinotecano, oxaliplatina e 5-FU). Esses medicamentos possuem rotas de metabolismo e farmacodinâmica diversas. Somado a isso, as poucas evidências incluídas na revisão sistemática limitam as comparações e discussões entre os achados pelos autores (Sanoff et al., 2009; Bigos et al., 2011; Mollan et al., 2017). A principal vantagem desse estudo é o mapeamento dos resultados publicados quanto aos polimorfismos genéticos no sistema enzimático do CYP450 com recorte étnico de ECR e avaliação das evidências encontradas frente a inferência causal.

A seleção apenas de ECR também foi uma limitação importante do estudo quando considerado o critério de seleção dos dados, visto que maior parte dos estudos farmacogenéticos e farmacogenômicos são coortes populacionais. Houve insuficiente avaliação pelos estudos incluídos de demais aspectos que influenciam na cinética, como fenoc conversão e expressão de receptores e transportadores geneticamente polimórficos – fatores que podem modular a efetividade e segurança do medicamento, que poderiam ser investigados para a minimização de fatores de confusão.

Apesar da sinalização provocativa dos estudos encontrados, demonstrando modificações na medida de efeito cor-étnia para tratamentos farmacológicos, bem como associações positivas entre genótipos, polimorfismos genéticos e diferentes desfechos de segurança e efetividade, a influência da cor da pele na segurança e efetividade da terapia farmacológica, sugere-se que as variações farmacogenéticas encontradas e associadas à etnia, principalmente quanto aos desfechos de segurança e efetividade, precisam ser reavaliadas frente as diferentes populações, inclusive quanto à inter-relação entre os diferentes polimorfismos genéticos de proteínas, receptores, transportadores e isoenzimas do sistema CYP450 e outros. O impacto clínico dos polimorfismos genéticos no sistema enzimático CYP450, inclusive os identificados nesta revisão sistemática, devem ser considerados e pensados dentro dos diferentes contextos sociais e farmacológicos e de prática clínica, principalmente quanto à frequência alélica populacional e a experiência prévia ou atual do paciente com o medicamento.

Assim, salienta-se que os genótipos não têm, obrigatoriamente, resultados iguais nos diferentes portadores, pois outros fatores parecem influenciar sobre os fenótipos metabolizadores, por exemplo, como a complexa interação entre os fatores genéticos e socioambientais. Para melhor aplicação da medicina de precisão deve ser compreendida de forma mais nítida a relação entre polimorfismos genéticos, variações farmacogenéticas e cor da pele/origem étnica para melhor utilizar as evidências científicas disponíveis para adequadas decisões terapêuticas na prática clínica. Embora sejam encontradas evidências científicas na área da farmacogenômica, existem limitações na sua aplicação clínica. Isso porque é preciso atentar-se para os eventos de conversão de fenótipo metabolizador. Tais eventos acontecem quando existem variações farmacocinéticas, principalmente na biotransformação de fármacos, que não estão relacionadas a polimorfismos genéticos. Normalmente, fatores como uso de outros medicamentos e suas interações de sinergismo, potenciação, antagonismo, ou agonismo, ou por exemplo, frente as diferentes morbidades, tabagismo, etilismo, condições nutricionais, gravidez e idade – fatores comuns de conversão de fenótipo. Assim, a fenoc conversão é um evento importante para a compreensão das incompatibilidades genótipo-fenótipo na prática clínica, principalmente em pacientes que apresentam PRM e RAM, além de parecer explicar resultados discordantes em estudos farmacogenéticos.

Destaca-se também que devido aos séculos de miscigenação entre os diferentes grupos ancestrais (ameríndios, europeus e africanos), a população brasileira é uma das mais heterogêneas do mundo, o que, conseqüentemente, implica a necessidade de moderação quanto às interpretações e inferências dos resultados de ensaios clínicos farmacogenéticos aqui apresentados, frente a restrição da extrapolação dos dados obtidos para outras populações, como a brasileira. Isso porque, a frequência de alelos que influenciam a farmacogenética podem variar de acordo com as diferentes populações geográficas

(Leitão, 2018). Ainda assim, a compreensão da variabilidade de polimorfismos genéticos no sistema enzimático do citocromo P450 no contexto social e de variabilidade genética da população brasileira se apresenta como ferramenta importante para a prática clínica em face a saúde baseada em evidências, e para a saúde das populações e dos diferentes grupos étnicos.

## 5. Conclusão

Foi possível identificar e descrever seis polimorfismos genéticos do Sistema Enzimático do Citocromo P450 que parecem afetar os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos da farmacoterapia em usuários de medicamentos pertencentes às diferentes cores de pele/grupos étnicos. No entanto, a interpretação inadequada, inclusive em face a validade e quanto à extrapolação dos dados frente as diferentes etnias e grupos geográficos, poderia resultar em um viés na prescrição de medicamentos, podendo gerar disparidades com diferenças negativas quanto aos desfechos de segurança e efetividade do tratamento medicamentoso. Os resultados atentam para que a personalização do tratamento medicamentoso se faça de forma mais adequada, efetiva e segura com base na identificação de genótipos individuais, e não na etnia ou cor de pele, podendo auxiliar numa melhor aplicação da medicina de precisão e ser capaz de ampliar e fortalecer a efetividade e a segurança da farmacoterapia, auxiliando assim na tomada de decisões terapêuticas na prática clínica à luz da Saúde Pública Baseada em Evidências.

## Referências

- Amstutz, U. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Update. 10.1002/cpt.911
- Bandeira, C. M.; et al (2014) polymorphisms in the Cytochrome P450 family and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 41(5), 366-3722014.
- Barata, R. B. *Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde*. Editora FIOCRUZ. 2009
- Bigos et al. (2011) Genetic variation in CYP3A43 explains racial difference in olanzapine clearance. *Mol. Psychiatry*. 16(6), 620-625.
- Brito, R. B. de. Farmacogenética em psiquiatria: influência dos polimorfismos CYP1A2\*1F E CYP2C19\*17 na refratariedade ao tratamento à clozapina e ao escitalopram. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas), Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 877.
- Carrera, J. de S. (2015) Polimorfismo do gene UGT1A1 associado à toxicidade em pacientes oncológicos tratados com irinotecano em Belém/Pará. Dissertação (Oncologia e Ciências Médicas), Universidade Federal do Pará. Belém, p.63. 2015.
- Carvalho, L. B. L. (2018) Polimorfismos em genes envolvidos nas vias de absorção, distribuição, metabolização e excreção, (ADME) de fármacos e sua relação com a falha virológica da terapia anti-HIV. Dissertação (Programa de Pós Graduação em Genética), Universidade Federal de Pernambuco. Pernambuco, p.81.
- Costa, P. do S. S. (2018) Estudo farmacogenético da resposta ao tratamento do eritema nodoso hansênico. Tese (Genética e Biologia Molecular), Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, p.78.
- Cummins, N. W. et al. (2015) Investigation of Efavirenz Discontinuation in Multi-ethnic Populations of HIV-positive Individuals by Genetic Analysis. *E. Bio. Medicine*. 2(7), 706-712.
- Desta, Z. et al. (2019) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 106(4), 8, 10.1002/cpt.1477
- Dúran, M. Á. C. Avaliação de polimorfismos dos genes timidilato sintase, metileno-tetrahidrofolato redutase e metionina sintase em tumores da mama. Dissertação (Mestrado em Neurociências e Biologia Celular), Universidade Federal do Pará. Belém, 2019.
- Ferreira, A. de J. & Ferreira, S. A. (2011) Raça/etnia, gênero e suas implicações na construção das identidades sociais em sala de aula de línguas. *Revista Virtual de Letras*, 3(2).
- Gong, M. et al. (2012) Genetic polymorphisms of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 with prostate cancer risk: a meta-analysis of 57 studies. *PLoS One*. San Francisco, (7)
- He, Y-F. et al (2008) Analysis of the DPYD gene implicated in 5-fluorouracil catabolism in Chinese cancer patients. *J. Clin. Pharm. Ther.* 33(3), 307-317.
- Kap, J. E. et al. (2014) Genetic variants in the glutathione S-transferase genes and survival in colorectal cancer patients after chemotherapy and differences according to treatment with oxaliplatin. *Pharmacogenet. Genomics*. 24(7), 340-347.
- Klomp, S. D. et al. (2020) Phenoconversion of Cytochrome P450 Metabolism: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine*. 9(9).



- Lamba, V. (2003) Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression. *J. Pharmacol Exp Ther.* 307(3), 902-922.
- Leitão, L. P. C. (2018) Variabilidade do gene CYP2D6 em populações ameríndias. Dissertação (Mestrado em Oncologia e Ciências Médicas), Universidade Federal do Pará. Belém, 89.
- Martins, C. G., Wagner, S. C.; & Linden, R. (2013) Individualização Farmacocinética das Doses de 5-Fluoruracil no Câncer Colorretal. *Rev. Bras. Cancerol.* 59(2), 271-280.
- Mcgraw, J. & Waller, D. (2012) Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Drug Metab. Toxicol.* 8, 371–382.
- Meyer, U., A. (2004) Pharmacogenetics — five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Rev. Gen.* 5(9), 669-676.
- Mhandire, D. et al. (2015) Effects of CYP2B6 and CYP1A2 Genetic Variation on Nevirapine Plasma Concentration and Pharmacodynamics as Measured by CD4 Cell Count in Zimbabwean HIV-Infected Patients. *A Journal of Integrative Biology.* 19: 553-562.
- Mollan et al. (2017) Race/Ethnicity and the Pharmacogenetics of Reported Suicidality With Efavirenz Among Clinical Trials Participants. *J. Infect. Dis.* 1(216), 564.
- Mora et al. (2015) CYP450 and Its Implications in the Clinical Use of Antipsychotic Drugs. *Clin. Exp. Pharmacol.* 5(3).
- Neto, O. J. V. (2018) Avaliação de estratégias de fenotipagem da enzima diidropirimidina desidrogenase na predição da exposição ao 5-fluorouracil e a ocorrência de toxicidade grave à quimioterapia em pacientes com neoplasia gastrointestinal. Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Análises Toxicológicas), Universidade Feevale. Novo Hamburgo, Rio Grande do Sul, p.70.
- Ngaimisi, E., et al. (2013) Importance of Ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 Genotype for Efavirenz Pharmacokinetics and Treatment Outcomes: A Parallel-Group Prospective Cohort Study in Two Sub-Saharan Africa Populations. *Plos One.*
- Nguyen, H. H. et al. (2019) Single nucleotide and structural variants of CYP2D6 gene in Kinh Vietnamese population. *Medicine.* Baltimore, 9(22), 1-9.
- Nicola, B. V. de. (2019) Farmacogenética do lítio: marcadores de refratariedade em pacientes com transtorno bipolar. Dissertação (Programa de Psiquiatria), Universidade de São Paulo. p.95.
- Offer, S. M. et al. (2014) Comparative functional analysis of DPYD variants of potential clinical relevance to dihydropyrimidine dehydrogenase activity. *Cancer Res.* 73(6), 2545-2554.
- Offer, S. M. et al. (2013) Phenotypic profiling of DPYD variations relevant to 5-fluorouracil sensitivity using real-time cellular analysis and in vitro measurement of enzyme activity. *Cancer Res.* 73(6), 1958-1968.
- República dos Estados Unidos da América (EUA). *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)*, 2020a.
- República dos Estados Unidos da América (EUA). *Food and Drug Administration. Table Pharmacogenetic Associations*, 2021.
- República dos Estados Unidos da América (EUA). *Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar)*, 2020b.
- Sanoff et al. (2009) Racial differences in advanced colorectal cancer outcomes and pharmacogenetics: a subgroup analysis of a large randomized clinical trial. *J. Clin. Oncol.* Sep 1(27). 4109-4115.
- Santos, D. J. da S. et al. (2010) Raça versus etnia: diferenciar para melhor aplicar. *Dental Press J. Orthod.*, 15(3), 121-124.
- Santos, J. da R. dos. (2015) Avaliação farmacogenética em pacientes tratados com fármacos antitabagismo. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de São Paulo. p.79
- Shrestha, S. et al. Gene-Specific Variant Classifier (DPYD-Varifier) to Identify Deleterious Alleles of Dihydropyrimidine Dehydrogenase. *Clin. Pharmacol. Ther.* 104(4), 709-718.
- Silva, C. N. da et al. (2015) Polimorfismo nulo dos genes GSTM1 e GSTT1 na suscetibilidade do câncer renal: evidências baseadas em meta-análise. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 37(2), 248-254.
- Soriano, A. et al. Differences between Spaniards and Ecuadorians in CYP2A6 allele frequencies: comparison with other populations. *Fundam Clin Pharmacol.* 25(5), 627-632, 2011.
- Valeriano, J. J. de L. S. (2016) Polimorfismos genéticos associados a efeitos adversos neuropsiquiátricos em pacientes HIV positivos submetidos à terapia com Efavirenz. Dissertação (Mestrado em Genética), Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p.129.
- Wei X-X. et al. (2019) Cost-effectiveness analysis of UGT1A1\*6/\*28 genotyping for preventing FOLFIRI-induced severe neutropenia in Chinese colorectal cancer patients. *Pharmacogenomics.* 20(4), 241-249.
- Zanger, U. M. & Schwab, M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol. Ther.* 138, 103–141.
- Zhang, Y. et al. (2010) Impact of CYP2B6 and CYP2A6 polymorphisms on efavirenz plasma concentrations in Ghanaian HIV-infected patients. *Journal of the International AIDS Society* 13(183).
- Zhou, Y., Ingelman-Sundberg & M.; Lauschke, V. M. (2017) Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics Journal.* 102(4), 688-700.