

Silva HR, Silva BBL, Silva TA, Alves AKR, Alves, AKR, Nascimento CLC, Pereira NM, Reis, MDC, Rocha ASC, Borges MJ, Silva KSS, Oliveira ACL, Sousa LKR, Pinheiro Neto JC & Pessoa GT (2020). Personalized therapy in oncology, considering pharmacogenetics and current antineoplastics. *Research, Society and Development*, 9(7): 1-14, e631974312.

**Terapia personalizada em oncologia, considerando a farmacogenética e os atuais
antineoplásicos**

**Personalized therapy in oncology, considering pharmacogenetics and current
antineoplastics**

**Terapia personalizada en oncología, considerando farmacogenética y antineoplástica
actual**

Recebido: 08/05/2020 | Revisado: 18/05/2020 | Aceito: 21/05/2020 | Publicado: 30/05/2020

Hyan Ribeiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3812-846X>

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Facid wyden, Brasil

E-mail: hyanribeiro16@outlook.com

Barbara Beatriz Lira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9166-6147>

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: brbeatriz16@gmail.com

Thays Almeida da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2741-3377>

Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: thays.almeiva@hotmail.com

Ana Klara Rodrigues Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1216-9386>

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: klaraphb@outlook.com

Ana Karla Rodrigues Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6841-5566>

Graduada em Biomedicina pela Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: annka_ra@hotmail.com

Carlos Leandro da Cruz Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1697-2990>

Graduado em Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: leandrocruz0601@gmail.com

Nadia Maia Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2741-3716>

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Estadual do Piauí, Brasil

E-mail: nadiamaia25@hotmail.com

Mayra Dayananda Cunha Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-065X>

Graduanda em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mayradayananda1@gmail.com

Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-9597>

Graduando em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: alvaro_scr@hotmail.com

Maria Josefa Borges

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-5642>

Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: mb816674@gmail.com

Kauana Stephany Sousa da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1003-2447>

Graduanda em Enfermagem pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: kauanasilva2017@gmail.com

Antonio Cleber Lima Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-7369>

Graduando em Farmácia pelo Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: clebber.antonio@gmail.com

Luã Kelvin Reis de Sousa

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3937-2923>

Graduado em Farmácia Pelo Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil

E-mail: luakelvinpharma@hotmail.com

José Chagas Pinheiro Neto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6626-6122>

Graduado em Farmácia pelo Centro Universitário Facid wyden, Brasil

E-mail: jose.cpneto@hotmail.com

Gerson Tavares Pessoa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6285-404X>

Coordenador do curso de Medicina Veterinária do
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: gersonpessoa@hotmail.com

Resumo

Os humanos podem expressar respostas terapêuticas muito diferentes quando é administrado o mesmo fármaco. No entanto, as variações podem ser devido ao fenótipo, pois, as diferenças na sua idade, peso, gênero, estado de saúde e dieta são uns dos fatores importantes, mas o genótipo também vem a contribuir com o meio. Contudo a implementação dos testes farmacogenéticos na prática clínica tem sido lenta. Existem ainda muitas barreiras presentes que levam a sua subutilização. O objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão sistemática em meta-análise sobre a terapia personalizada em oncologia, considerando a farmacogenética e os atuais antineoplásicos e como objetivos específicos: discutir sobre o desenvolvimento de farmacogenômica em relação aos antineoplásicos. De acordo com as estratégias de busca foram encontradas um total de 168 artigos nas bases de dados selecionadas para a busca, sendo 32 artigos na base de dados Pubmed, 24 na base de dados Lilacs e 12 na base de dados Scielo. Concluímos que o relacionamento à farmacocinética e dinâmica de medicamentos utilizados no tratamento de diferentes doenças, possa estar disponível em um grande banco de dados. Os benefícios da farmacogenética vão desde a escolha do fármaco que apresenta melhores efeitos terapêuticos até ao aumento da eficácia dos ensaios clínicos na descoberta de novos fármacos.

Palavras-chave: Oncologia; Farmacogenética; Antineoplásicos; Farmácia.

Abstract

Humans can express very different therapeutic responses when the same drug is administered. However, the variations may be due to the phenotype, since differences in age, weight, gender, health and diet are among the important factors, but the genotype also contributes to the environment. However, the implementation of pharmacogenetic tests in clinical practice has been slow. There are still many barriers present that lead to its underutilization. The objective of present study is to present a systematic review of meta-analysis on personalized therapy in oncology, considering pharmacogenetics and current antineoplastic agents and as specific

objectives: to discuss the development of pharmacogenomics in relation to antineoplastic agents. According to the search strategies, a total of 168 articles were found in the databases selected for the search, with 32 articles in the Pubmed database, 24 in the Lilacs database and 12 in the Scielo database. We conclude that the relationship to the pharmacokinetics and dynamics of drugs used in the treatment of different diseases, may be available in a large database. The benefits of pharmacogenetics range from choosing the drug that has the best therapeutic effects to increasing the effectiveness of clinical trials in discovering new drugs.

Keywords: Oncology; Pharmacogenetics; Antineoplastics; Drugstore.

Resumen

Los humanos pueden expresar respuestas terapéuticas muy diferentes cuando se administra el mismo fármaco. Sin embargo, las variaciones pueden deberse al fenotipo, ya que las diferencias en edad, peso, género, salud y dieta se encuentran entre los factores importantes, pero el genotipo también contribuye al medio ambiente. Sin embargo, la implementación de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica ha sido lenta. Todavía hay muchas barreras presentes que conducen a su subutilización. El objetivo del presente trabajo es presentar una revisión sistemática del metanálisis sobre terapia personalizada en oncología, considerando la farmacogenética y los agentes antineoplásicos actuales y como objetivos específicos: discutir el desarrollo de la farmacogenómica en relación con los agentes antineoplásicos. Según las estrategias de búsqueda, se encontraron un total de 168 artículos en las bases de datos seleccionadas para la búsqueda, con 32 artículos en la base de datos Pubmed, 24 en la base de datos Lilacs y 12 en la base de datos Scielo. Concluimos que la relación con la farmacocinética y la dinámica de los medicamentos utilizados para tratar diferentes enfermedades puede estar disponible en una gran base de datos. Los beneficios de la farmacogenética van desde elegir el medicamento que tiene los mejores efectos terapéuticos hasta aumentar la efectividad de los ensayos clínicos para descubrir nuevos medicamentos.

Palabras clave: Oncología; Farmacogenética; Antineoplásicos; Farmacia.

1. Introdução

O corpo humano é formado por milhões de células que se reproduzem através de um processo chamado divisão celular. Em condições normais, esse processo é ordenado e controlado, responsável pela formação, crescimento e regeneração dos tecidos saudáveis do corpo (Farraye, 2018).

A farmacogenética analisa como a variabilidade influi na resposta individual ao tratamento farmacológico convencional, pois a genética pode intervir na eficácia e na toxicidade de um fármaco.

A aplicação dessa ciência tornou-se necessária devido à grande variedade de respostas a drogas, pois o mesmo tratamento farmacológico pode apresentar respostas diferentes com relação a eficácia e toxicidade.

O avanço do tratamento em oncologia pediátrica é evidente com a redução da mortalidade em crianças com Leucemia Linfóide Aguda. Por isso, pode e deve ser dada maior atenção ao impacto emocional na infância, pois o tratamento do câncer afeta negativamente todos os aspectos da QV (Valle et al., 2018)

Os métodos utilizados rotineiramente pela farmacogenética tem como base a prospecção dos polimorfismos que aparecem no DNA, tais genes atuam na resposta dos fármacos, assim o alvo de tais pesquisas é encontrar uma terapia individualizada que tome cada mais eficaz os medicamentos utilizados e os seus efeitos colaterais sejam atenuados. (Weinshilboum & Wang, 2015).

A oncologia está entre as especialidades médicas que desafiam as maiores dificuldades no manejo da terapêutica farmacológica. A quimioterapia clássica tem como mecanismo fundamental a inibição não-seletiva da proliferação celular, sendo que a maior parte dos alvos moleculares sobre os quais os quimioterápicos atuam estão também presentes em células não tumorais.

Além da identificação e da validação de novos alvos terapêuticos, uma das várias aplicações da genômica ao nível da indústria farmacêutica tem sido a ajuda na seleção dos melhores fármacos para um alvo em particular. Isto acontece porque, um dos mais importantes contributos da genômica é contribuir para a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos numa determinada doença (Thorn, et al., 2017).

Como consequência, a correlação entre genótipo-fenótipo pode ser comprometida, e os resultados dos estudos de farmacogenética podem ser difíceis de interpretar. Esse é exatamente o cenário do tratamento do câncer de mama: embora existam bases teóricas e evidências práticas de que influências genéticas possam afetar a resposta farmacológica, existe uma grande incerteza sobre a utilidade da informação genética para prever os desfechos clínicos e orientar a conduta terapêutica.

Com os enormes conhecimentos da biologia será possível conhecer melhor os processos e mecanismos implicados na etiologia e fisiopatologia da doença.

Durante o desenvolvimento de uma doença oncológica, por exemplo, ocorrem variadas alterações genéticas complexas nas células do tumor.

Estas alterações incluem mutações no DNA causadas por fatores ambientais (poluição e tabagismo, por exemplo) mas também complexos rearranjos ao nível dos cromossomas. São referidas como “mutações somáticas”, e distinguem-se das alterações genéticas hereditárias porque não são transmitidas à descendência (Kollek r., 2016).

Diante o pressuposto, o presente trabalho tem o objetivo de apresentar uma revisão sistemática em meta-análise sobre a terapia personalizada em oncologia, considerando a farmacogenética e os atuais antineoplásicos e como objetivos específicos: discutir sobre o desenvolvimento de farmacogenómica em relação os antineoplásicos.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa realizada por meio de busca nas bases de dados: Lilacs, Scielo e Pubmed. A escolha dos artigos foi realizada após a leitura do título, resumo, e pôr fim a leitura na íntegra.

As palavras chaves utilizadas para a busca nos bancos de dados seguiram a descrição dos termos DeCs (Descritores em Saúde) no idioma português de inglês respectivamente: Oncologia (Oncology), Farmacogenética (Pharmacogenetics), Antineoplásicos (Antineoplastics), Farmacia (Pharmacy).

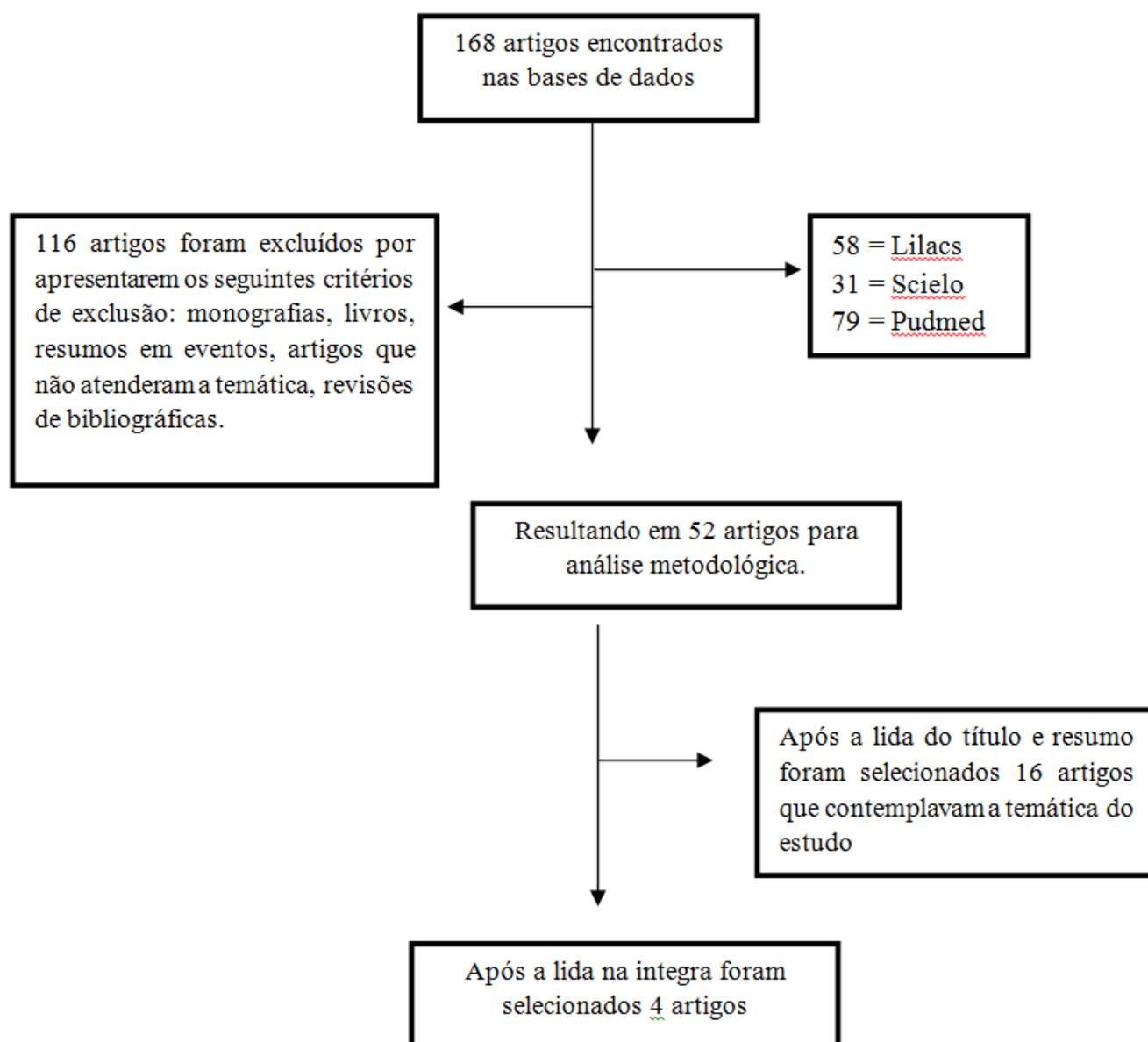
Adotou-se como critérios de inclusão artigos de ensaios clínicos, randomizados, e estudos de casos, artigos publicados nos últimos 5 anos (2015 a 2020), que tivessem os descritores pesquisados no título e/ou no resumo e artigos publicados na íntegra.

Os critérios de exclusão foram monografias, livros, resumos em eventos, artigos que não atenderam a temática, revisões bibliográficas ou sistemáticas e artigos duplicados.

Meta-análise

As análises foram realizadas com auxílio do programa SPSS para Windows 10, para leitura e entendido para contemplar a temática do artigo, para o cálculo da probabilidade foi seguido o resultado obtido conforme fluxograma apresentado na Figura 1 seguinte.

Figura 1 – Fluxograma dos trabalhos.



Fonte: Autores.

3. Resultados e Discussão

De acordo com as estratégias de busca foram encontradas um total de 168 artigos nas bases de dados selecionadas para a busca, sendo 32 artigos na base de dados Pubmed, 24 na base de dados Lilacs e 12 na base de dados Scielo.

O Quadro 1, seguinte, apresenta uma amostra sintética das informações dos quatro artigos selecionados.

Quadro 1 – Artigos selecionados.

AUTOR/ANO	TÍTULO	AMOSTRA	CONCLUSÃO
AZEVEDO (2015)	Técnicas básicas em biologia molecular	A PCR atua como ponto de partida para a evolução das mais variados métodos, podendo citar: digestão enzimática para a análise de mutações e polimorfismos que modificam sítios de condição enzimáticos bem como o sequenciamento automático retilíneo para análise do sequenciamento de um gene es ou ultimamente de um genoma completo, clonagem gênica, dentre muitos métodos.	Frente a esta realidade científica, a bioinformática e os profissionais qualificados nessa área tornam-se cada vez mais essenciais, frente a imensa quantidade de dados gerados e a problema relacionado a interpretação dos mesmo cientistas. A bioinformática já não é mais uma ciência do futuro, mas sim, uma carência da atualidade.
FELIPE (2016)	Farmacogenômica Epidemiologia do Câncer	A atuação da farmacogenética no ramo da oncologia é um processo complexo, pois que envolve o difícil manejo clínico da quimioterapia aplicada a dois genomas: O do indivíduo (representada por mutações germinativa) e o do tumor (representada por mutações somáticas) este último apresenta um papel crítico na resposta a terapia antineoplásica.	Concluirmos que a quimioterapia emprega medicamentos ou substâncias químicas, que podem estar em diferentes combinações, para matar ou lesar células cancerígenas. Essas substâncias interferem no crescimento das células atuando de maneiras distintas
	Melhoramento	O DNA genômico é extraído a parti dos leucócitos do sangue periférico, utilizando-se protocolo baseado em salting-out.	Concluirmos que a simulação quantitativa indicando que a utilização da informação Farmacogenômica melhoraria o

BORÉM (2017)	genômico		tratamento e reduziria a suspensão dos estudos de medicamento na fase clínica. Dessa forma a farmacogenética visa ajudar na prescrição do medicamento correto em doses apropriadas.
EVANS (2019)	Farmacogenômica: tradução funcional genômica em terapêutica racional.	No estudo foi descrito os aspectos tóxicos da terapia submetida aos pacientes de LLA Hospital Ophir Loyola, segundo os critérios do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI/NIH).	Observou-se que a maior incidência de toxicidades nos pacientes com LLA provinham de neutropenia e infecções.

Fonte: Autores.

Azevedo (2015) afirma que no princípio, por volta do século XX, o propósito de toda descoberta dentro da farmacogenética tinha por intuito de trazer uma terapia mais específica com fim de otimizar a efetividade dos fármacos e atenuar os efeitos colaterais relacionados ao uso constantes destes. Nos dias atuais, uma nova forma de agir passou a ser elaborada, pois a farmacogenômica, na qual julga que o efeito farmacológico de um determinado medicamento esta sujeita a interação de variados genes relacionados com a metabolização do mesmo

Evans (2019) aborda que de uma forma global que a grande variabilidade na efetividade e na toxicidade que é acometido pelos medicamentos usados nos mais variadas patologias, esta relacionado com diversos fatores nas quais pode ser citado: faixa etária, idade, gênero, raça, tabagismo, bem como as possíveis variabilidade que podem induzir no paciente alguma alteração no uso do medicamento, isto posto, a farmacogenética põe-se a estudar as mais variadas diferenças que os genes podem atuar no *feedback* a esses medicamentos.

Felipe (2016), aponta em seu estudo que no método tradicional da farmacogenética se fundamenta em analisar os polimorfismos que aparecem no sequenciamento do DNA, os genes que certamente atuam na resposta a esses fármacos. Dessa forma o propósito desses estudos é trazer uma terapia única para o paciente, como resposta efetiva e mínimos efeitos colaterais relacionados com os fármacos em questão.

Conforme os estudos de Borém (2014) a quimioterapia traz nos fármacos ou substâncias afins, variados arranjos moleculares para atuar em células cancerígenas, sendo para destruir ou

lesar. Tais fármacos intervêm no desenvolvimento destas células de formas particulares. Em sua grande maioria, os fármacos ministrados na quimioterapia não são específicos, trazendo uma atividade não desejada, tais fármacos atuam também em células saudáveis.

O autor Felipe (2016), demonstra que algumas características são usadas para indicar um prognóstico, o *feedback* a terapia inicial começa como um preditor autônomo na qual apresenta uma potencia particular. Habitualmente uma parte foi defendida com porcentagens abaixo de 5% nos blastos observados em varredura microscópica no final da indução.

Azevedo (2015) aponta para um erro de indução onde é vista variando de 3% a 5% dos jovens que apresentaram um novo diagnostico de LLA, onde evidencia um diagnostico ruim, com uma com uma conservação global de certa de 33%. Este esta mais relacionada com os enfermos que apresentam imunofenotipo de celular do tipo T e imunofenotipo de células do tipo B com alta evidencia de leucócitos observados em varredura e cromossoma Filadélfia e em idades mais avançadas.

Gráfico 1 - Estimativa do Ano de 2019 de taxas brutas de incidência de habitantes de novos cânceres.

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos							
	Homens				Mulheres			
	Estado		Capital		Estado		Capital	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	61.200	61,82	13.940	64,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.960	56,20	18.990	79,37
Colo do Útero	-	-	-	-	16.340	15,85	4.550	19,07
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	17,49	4.430	20,58	10.890	10,54	3.230	13,49
Cólon e Reto	16.660	16,84	5.560	25,08	17.620	17,10	6.210	25,95
Estômago	12.920	13,04	3.130	14,54	7.600	7,37	2.180	9,07
Cavidade Oral	11.140	11,27	2.780	12,95	4.350	4,21	1.230	5,04
Laringe	6.360	6,43	1.600	7,50	990	0,94	320	0,97
Bexiga	7.200	7,26	2.110	9,79	2.470	2,39	830	3,21
Esôfago	7.950	8,04	1.460	6,75	2.860	2,76	610	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.150	5,95	2.170	8,92
Linfoma de Hodgkin	1.460	1,46	450	1,74	1.010	0,93	400	1,33
Linfoma não Hodgkin	5.210	5,27	1.550	7,15	5.030	4,88	1.670	7,02
Glândula Tireoide	1.090	1,08	350	1,27	5.870	5,70	1.800	7,46
Sistema Nervoso Central	5.440	5,50	1.290	5,86	4.830	4,68	1.250	5,20
Leucemias	5.540	5,63	1.370	6,38	4.530	4,38	1.180	4,88
Corpo do Útero	-	-	-	-	6.950	6,74	2.530	10,47
Pele Melanoma	3.000	3,03	840	3,86	2.670	2,59	740	2,96
Outras Localizações	51.850	52,38	11.890	55,45	47.840	46,36	11.820	49,33
Subtotal	214.350	216,48	52.750	245,63	205.960	199,57	61.710	257,55
Pele não Melanoma	80.850	81,66	17.370	80,90	94.910	91,98	21.910	91,65
Todas as Neoplasias	295.200	298,13	70.120	326,51	300.870	291,54	83.630	348,99

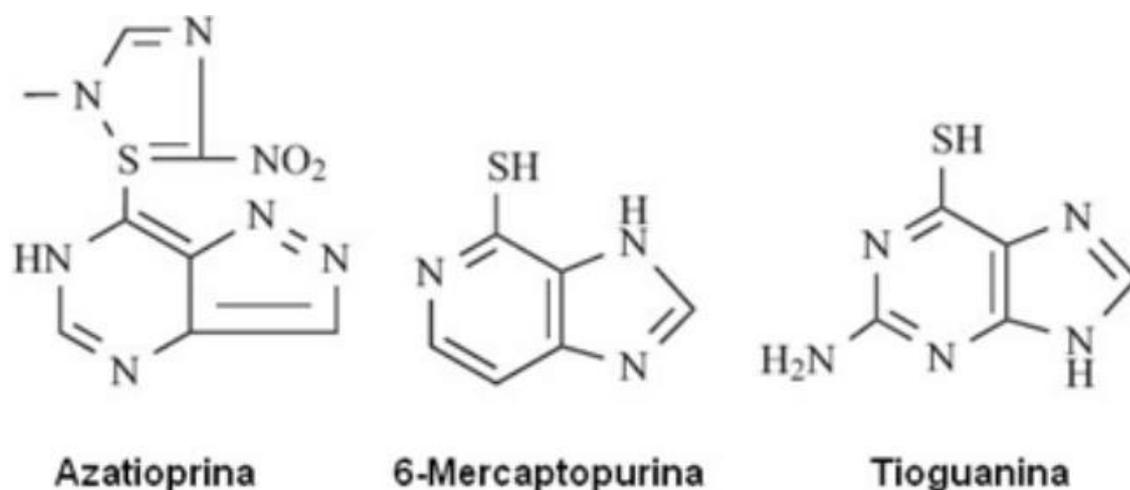
Fonte: Evans (2019) Adaptado pelo autor.

Evans (2019), ainda traz em sua pesquisa uma baixa seleção de medicamentos antineoplásicos que ajudam a aumentar a toxicidade que soma uma rotineira morbidade e mortalidade por consequência de terapias, onde os alvos moleculares dos quimioterápicos da mesma forma se apresentam em células saudáveis.

Já para Borém (2017), as inúmeras variâncias da farmacogenética nos genomas vistos podem atrapalhar o feedback na terapia padronizada, isto posto a farmacogenética pode ser usada para identificar tais marcadores que auxiliem na melhora dos medicamentos e na duração da própria terapia, disponibilizando conhecimentos para a aprimoramento de terapias e suas atualizações.

De acordo com Azevedo (2015), A Tiopurina metiltransferase é uma enzima citosólica onde atua no metabolismo de várias substâncias quimioterápicas, rotineiramente utilizadas na terapia de várias enfermidades. Dentre os fármacos metabolizados pela enzima estão os similares da piruna e azatioprina 6-mercaptopurina (6-MP), e 6- tioguanina (6-TG) e a forma estrutural das tiopurinas.

Figura 1. Estrutura química dos fármacos tiopurina.



Fonte: Azevedo (2015).

Como mostra a figura 1 Azevedo (2015) demonstra que a metabolização dos medicamentos age através de processos de S metilação, com catalisação da enzima TPMT. Desta forma, as sequencias do DNA nas quais apresenta polimorfismos genéticos do gene TPMT atua no comando dos níveis de atividade enzimática em tecidos humanos. E crucial que o paciente que fará uso do tratamento, onde a 6-MP seja previamente identificado, pois pode

exibir uma metabolização media ou deficiente, para que possa ser possível observar uma redução na dose utilizada na terapia.

Borém (2017) ainda aponta um enorme problema da terapia que a manutenção com o metotrexato e também da mercaptopurina, onde estes se encontram na forma de oral de uso, fazendo com que a rígida observação seja de suma importância. Para mais, evidencias recentes a respeito da farmacogenética tem apresentado destaques a esta droga pela relevância das diferenciações de cada individuo em seu metabolismo. O uso terapêutico para segundas e subsequentes é múltipla e não possui direção apontada por evidencias plausíveis. A conservação prolongada, contudo é fraca para estes pacientes.

Com base em sua pesquisa Felipe (2016) tem por certo que a delimitação de um conjunto desses polimorfismos associados ao *feedback* e a refratariedade a terapia com uso de medicamentos antidepressivos pode evidenciar melhoras no quadro clinico dos pacientes em questão, ajudando para tornar a terapia especifica e assim desenvolvendo um tratamento mais efetivo.

4. Conclusão

O campo da farmacogenética (ou farmacogenômica) foi desenvolvido com o objetivo de identificar as causas genéticas das diferenças interindividuais na resposta farmacológica, e de promover o uso da informação genética para prever o perfil individual da segurança e eficácia dos medicamentos. Nesse sentido, os estudos de farmacogenética são desenvolvidos para avaliar a correlação entre genótipos e fenótipos, e, portanto, fornece evidência científica para a implementação de prescrição individualizada de medicamentos, como parte de uma conduta de medicina personalizada.

No momento, a aceitação da genotipagem pelos clínicos ainda é pouca, devido a alguns fatores como: insuficiente evidência baseada em pesquisa e insegurança na interpretação de resultado da genotipagem, principalmente com dois ou mais genes.

Concluimos que o relacionamento à farmacocinética e dinâmica de medicamentos utilizados no tratamento de diferentes doenças, possa estar disponível em um grande banco de dados.

Os benefícios da farmacogenética vão desde a escolha do fármaco que apresenta melhores efeitos terapêuticos até ao aumento da eficácia dos ensaios clínicos na descoberta de

novos fármacos. Partindo do princípio que os testes farmacogenética vão melhorar quer a segurança quer a eficácia dos fármacos, a relação custo benefício foi dividida em duas frações.

Referências

Azeved, MO, Felipe MSS, Brígido MM, Maranhão AQ & Souza MT.(2015). *Técnicas básicas em biologia molecular*. Brasília: UnB.

Borém A, Giudice M & Sedyama T.(2017). *Melhoramento genômico*. Viçosa: Universidade Federal de Viçosa. 224 p.

Evans WE & Relling MV. (2019). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*, Washington, 286(5439): 487- 91.

Felipe ES. (2016). Farmacogenômica: Aspectos éticos. *Gazeta médica da Bahia*, Salvador. 74(2): 145-48.

Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. (2018). AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 138:746–74.

Thorn RV. (2017). Farmacogenética e Implicações Terapêuticas no Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*.

Valle A et al. (2009). VKORC1 variant genotypes influence warfarin response in patients undergoing total joint arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. Julho. 467: 1773-80.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Hyan Ribeiro da Silva – 16 %

Barbara Beatriz Lira da Silva – 6 %

Thays Almeida da Silva – 6 %

Ana Klara Rodrigues Alves – 6 %

Ana Karla Rodrigues Alves – 6 %

Carlos Leandro da Cruz Nascimento – 6 %

Nadia Maia Pereira – 6 %

Mayra Dayananda Cunha Reis – 6 %

Álvaro Sepúlveda Carvalho Rocha – 6 %

Maria Josefa Borges – 6 %

Kauana Stephany Sousa da Silva – 6 %

Antonio Cleber Lima Oliveira – 6 %

Luã Kelvin Reis de Sousa – 6 %

José Chagas Pinheiro Neto – 6 %

Gerson Tavares Pessoa – 6 %