

Recebimento dos originais: 18/04/2022

Aceitação para Publicação: 02/09/2022

Farmacogenética do gene *cyp2d6* no metabolismo da codeína

Pharmacogenetics of the *cyp2d6* gene in codeine metabolism

Farmacogenetica del gen *cyp2d6* en el metabolismo de la codeína

Ana Paula Saíta¹
Ana Cléria Gonçalves Yasui¹
Jefferson Fernando Firmino Gomes¹
Laura Santana Guimarães Carmero¹
Gustavo Henrique Pinheiro Cotrim¹
João Miguel Rabeschi¹
Sidnei Dias Silva¹
Denise Rodrigues Bueno²
Érico Torrieri³

RESUMO: Farmacogenética é um termo cunhado nos anos 50 e se relaciona com o fato que a variabilidade no DNA, resultado de mutações naturais, seleção natural e reprodução sexuada, podem interferir no metabolismo dos fármacos. Duas vias são de grande importância nessa “área”: farmacocinética, que estuda como um fármaco é absorvido, entregue ao tecido alvo, metabolizado e excretado; e farmacodinâmica, que descreve a ação do fármaco. O gene citocromo p450 2d6 (*cyp2d6*) está envolvido no metabolismo de diversos fármacos e já foram descritas mais de 100 variações polimórficas que resultam desde perda de função ao aumento no

¹ Graduando do curso de Medicina, Faculdades de Dracena, Fundação Dracense de Educação e Cultura, Dracena, São Paulo, Brasil

² Graduação em Educação Física. Mestre em Fisioterapia – UNESP. Doutora em Ciências pela Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo. Docente do Curso de Educação Física e Medicina, Faculdades de Dracena – Fundação Dracense de Educação e Cultura, Dracena, São Paulo, Brasil

³ Graduação em Informática Biomédica. Mestre e Doutor em Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Docente do Curso de Medicina, Faculdades de Dracena – Fundação Dracense de Educação e Cultura, Dracena, São Paulo, Brasil

metabolismo dos fármacos. Neste artigo, realizamos uma revisão bibliográfica sobre cyp2d6 e sua ação no metabolismo da codeína.

Palavras-chave: Farmacogenética; CYP2D6 e polimorfismo.

ABSTRACT: *Pharmacogenetics is a term coined in the 1950s and relates to the fact that DNA variability, resulting from natural mutations, natural selection and sexual reproduction, can interfere with drug metabolism. Two processes are of great importance in this area: pharmacokinetics, which studies how a drug is absorbed, delivered to the target tissue, metabolized and excreted; and the other process is pharmacodynamic, which describes the action of the drug. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) is involved in the metabolism of several drugs and more than 100 polymorphic variations have been described, resulting from loss of function to increased drug metabolism. In this article we performed a literature review on CYP2D6 and its action on codeine metabolism.*

Keywords: *Pharmacogenetics; CYP2D6 and polymorphism.*

RESUMEN: *Farmacogenética es un término acuñado en la década de 1950 y se relaciona con el hecho de que la variabilidad del ADN, resultante de mutaciones naturales, selección natural y reproducción sexual, puede interferir con el metabolismo de los fármacos. Hay dos vías de gran importancia en este ámbito: la farmacocinética, que estudia cómo se absorbe un fármaco, cómo se llega al tejido, cómo se metaboliza y cómo se excreta; y la farmacodinamia, que describe la acción del fármaco. El citocromo P450 2D6 (CYP2D6) está implicado en el metabolismo de varios fármacos y se han descrito más de 100 variaciones polimórficas, que van desde la pérdida de la función hasta el aumento del metabolismo del fármaco. En este artículo realizamos una revisión bibliográfica sobre el CYP2D6 y su acción en el metabolismo de la codeína.*

Palabras clave: *Farmacogenética; CYP2D6 y polimorfismo.*

FARMACOGENÉTICA

A farmacogenética estuda a ligação entre heteromorfismos genéticos e drogas; nomeadamente, o *feedback* de pacientes a um medicamento específico e o aparecimento de resultados prejudiciais que podem surgir posteriormente ao emprego de medicamentos, de acordo com a ciência da hereditariedade do paciente. Além disso, analisa como os fatores genéticos, associados à farmacocinética e farmacodinâmica, impactam nesse tratamento individualizado. A farmacocinética é dividida em 5 etapas: absorção, distribuição, metabolização e/ou biotransformação e excreção das substâncias. Ela estuda o movimento do fármaco no indivíduo e suas transformações em um devido tempo e concentração. Para isso,

ela utiliza parâmetros. Dentre eles, os mais relevantes são: pico plasmático, meia vida e a área sob curva. Já a farmacodinâmica é utilizada para o estudo de dose-resposta, que expõe a relação entre a susceptibilidade *in vitro* do patógeno e o perfil farmacogenético da substância (FEDERICO; SAKATA; PINTO; *et al*, 2017).

A medicina personalizada tem diversas subáreas, dentre elas, a escolha de terapêuticas especializadas pelo genótipo dos pacientes. A farmacogenética contribui para a elaboração de tratamentos individualizados, diminuindo o índice de efeitos adversos e crescendo a eficácia (ROBERTO; CLEOPATRA; RICARDO; 2014).

Na superfamília CYP, temos o CYP2D6 como um integrante relevante e bastante estudado, sendo relativamente pequeno, com apenas 4,3Kbps no braço longo do cromossomo 22 (22q13.2), codificado por nove éxons e traduzido em uma proteína localizada no retículo endoplasmático e expressa no cérebro, células linfoides, fígado e tecido intestinal. Essa proteína faz parte da superfamília do citocromo P450, responsável pela oxidação de diversas moléculas tornando-as mais hidrossolúveis (TAYLOR; CROSBY; YIP; *et al*, 2020).

A tiramina, nos linfócitos e cérebro, e o ácido 5-hidroxi-indolacético no tecido cerebral e no líquido cefalorraquidiano, são substratos endógenos do CYP2D6. Vale salientar que a CYP2D6 é uma enzima metabolizadora de drogas fundamental, apesar de constituir somente 2 a 4% da capacidade hepática total do CYP, metabolizando aproximadamente 20% dos medicamentos utilizados corriqueiramente. Dessa maneira, a CYP2D6 tem a capacidade de metabolizar uma série de substratos, abrangendo antidepressivos, agentes anticâncer, analgésicos intestinais (TAYLOR; CROSBY; YIP; *et al*, 2020).

HISTÓRICO DO GENE CYP2D6

A superfamília do citocromo P450 (CYP) é uma família antiga de enzimas identificada desde procariontes a eucariontes, e são assim denominadas porque absorvem luz de comprimento de onda de 450nm quando reduzida e ligada ao monóxido de carbono (TAYLOR, *et. al.*, 2020). O prefixo, "CYP", seguido por um número para a família, proteínas com mais de 40% de identidade de sequência de

aminoácidos, uma letra para a subfamília, 55% ou mais de identidade e um número para o gene específico, por exemplo, CYP2D6. Segundo Zanger *UM*, Schwab, existe a predição para 57 genes CYP funcionais, além de 58 pseudogenes no genoma humano, sendo que 12 estão implicados no metabolismo de 70–80% dos medicamentos comumente usados: sendo eles: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2J2, CYP3A4 e CYP3A5.

A primeira proteína CYP foi descoberta em microsomas de fígado de rato (KLINGENBERG, 1958) e eventualmente foi caracterizada funcionalmente como uma mono-oxigenase (OMURA; SATO, 1962). A maioria dos casos de hidroxilação ocorre porque as mono-oxigenases incorporam um dos dois átomos de oxigênio molecular ao substrato, como ocorre no caso de vários fármacos, tornando-os mais hidrossolúveis e facilitando sua excreção.

O gene CYP2D6 é um membro importante e bem estudado da superfamília CYP. No final da década de 1970, o metabolismo da debrisoquina, e em separado da esparteína, mostrou-se altamente variável, mas controlado por um único gene autossômico, que agora sabemos ser o *CYP2D6* (TAYLOR, *et. al.*, 2020).

Um dos fármacos metabolizados pela proteína codificada pelo gene CYP2D6 é a codeína. Trata-se de um pró-fármaco opiáceo, usado principalmente como agente analgésico e para tratar diarreia e tosse. No entanto, a codeína pode ter uma variedade de efeitos adversos, desde náuseas relativamente leves, constipação e cefaleias até sonolência e depressão respiratória grave. O metabolismo da codeína em morfina ativa é dependente do CYP2D6 e, portanto, é fortemente influenciado por este gene.

MECANISMO DE AÇÃO DO GENE CYP2D6

O CYP2D6 é um gene com alta capacidade de polimorfismo, existindo mais de 100 alelos diferentes descritos até o momento. Com isso, cada alelo pode ser designado a uma das quatro categorias fenotípicas em relação à função da enzima associada: metabolizadores pobres (MP), metabolizadores intermediários (MI), metabolizadores normais (MN) e metabolizadores ultrarrápidos (MU). As pessoas

são classificadas de acordo com os alelos, por exemplo, indivíduos com dois alelos MP são classificados como pobres metabolizadores, já os indivíduos com genótipos MN/MP ou MN/MN têm metabolismo normal e são classificados como extensos metabolizadores e os genótipos MI/MI ou MI/MP têm atividade enzimática entre extensa e pobre e são referidos como metabolizadores intermediários (GAEDIGKG *et. al.*, 2017; SOUZA *et. al.*, 2011).

Por ser um membro da superfamília do gene do citocromo P450, o gene CYP2D6 está relacionado com a metabolização de fármacos de fase I (conversão de fármacos lipofílicos em moléculas mais polares) e também contribui para o metabolismo por desmetilação (reação química em que um grupo metil é eliminado da molécula) de até 25% dos fármacos utilizados pelos médicos atualmente, por exemplo, a codeína, que é um pró-fármaco que sofre desmetilação por esse gene (descrito especificamente abaixo) (DEAN, 2012; GALLEY *et. al.*, 2005). Em relação ao mecanismo de ação do citocromo P450, o metabolismo das drogas envolve duas etapas. A fase I (oxidação) é efetuada pelas enzimas da família do CYP450 e basicamente consiste em adicionar um átomo de oxigênio ao substrato, criando um grupo funcional a ser usado nas reações de conjugação. A fase II (conjugação) é efetuada predominantemente pelas enzimas do sistema UGT (uridina-difosfato-glucoroniltransferase), que liga o ácido glucorônico (glucoronidação) com substratos como esteroides, bilirrubina e drogas, aumentando a solubilidade e facilitando a excreção renal. A metabolização hepática é feita por oxidação (90%) e glucoronidação (10%), e apenas 25% das drogas ou seus metabólitos sendo excretados sem alteração da forma por via renal (DE LIMA BRAZ *et. al.*, 2008; SILVADO, 2008). Com isso, o CYP2D6 é a via principal para excreção ou bioativação de diversos medicamentos com ação no sistema nervoso central, como os antidepressivos. A bioativação é o mecanismo necessário em vários medicamentos que são absorvidos como pró-fármacos, forma não ativa, e precisam ser modificados por enzimas para se tornarem metabólitos ativos ou fármacos. Além disso, o gene é responsável por grande parte do metabolismo de drogas de abuso psicoativas (psicolépticos, psicoanalépticos e psicodislépticos). Por fim, sua função

atinge diversos mecanismos e não é completamente descrita na literatura em razão da falta de estudos e complexidade do sistema.

POLIMORFISMO DO GENE CYP2D6

Existem diversos estudos que mostram a relação entre a variação alélica do CYP2D6 e a resposta do indivíduo a diversos medicamentos. A prevalência dos genótipos relacionados a cada tipo de resposta varia de acordo com a população estudada (NAVEEN *et. al.*, 2006; JUNG *et. al.*, 2018; NEFIC, 2018; KHALAJ *et. al.*, 2019; LEITÃO *et. al.*, 2020). De acordo com Petrović, Pešić e Lauschkea, 2019, a duplicação funcional do gene CYP2D6 é mais frequente em países do sudeste europeu como a Grécia (6%) e Turquia (5,6%), enquanto alelos com perda de função são mais prevalentes no Norte e centro da Europa chegando a 33,4% nas Ilhas Faroé.

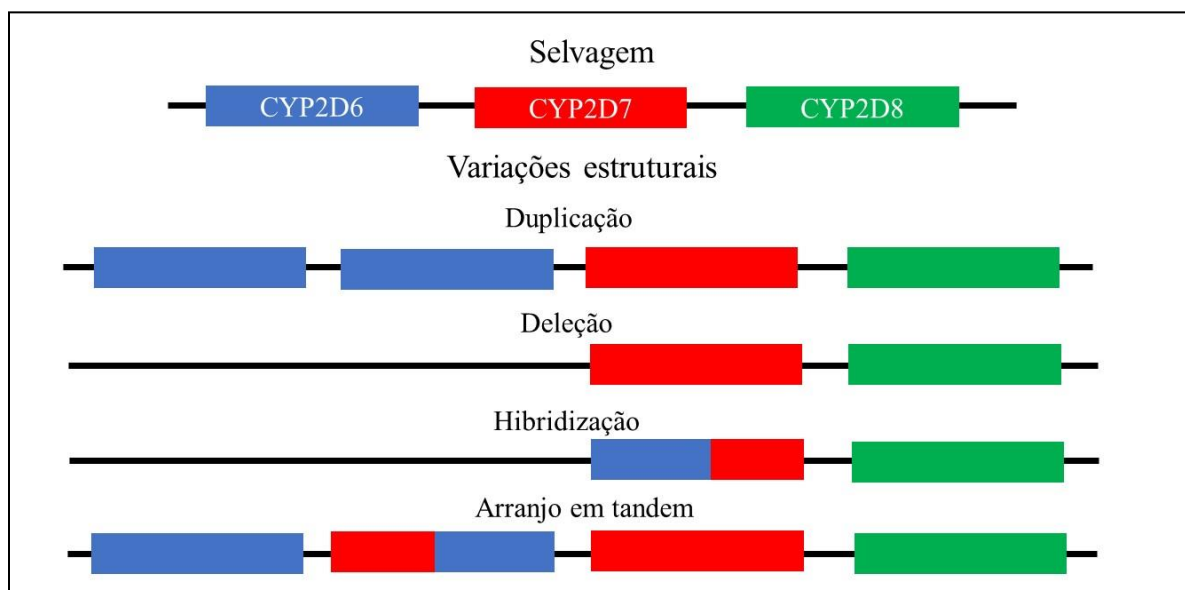
As mutações em CYP2D6 incluem variantes de nucleotídeo único (VNU), inserções/deleções, exclusões de genes inteiros, multiplicações, arranjos em tandem e hibridizações, também podem ocorrer grandes deleções cromossômicas e outras alterações estruturais (TAYLOR *et. al.*, 2020). A maioria dos alelos apresenta variação de nucleotídeo único, elas podem ocorrer em regiões não codificadoras, como a região promotora; ou em regiões codificadoras, nesse caso podem ser sinônimas ou não sinônimas. Inserções/deleções, caso ocorram nos íntrons, podem não ter efeito no padrão de expressão da enzima, entretanto quando ocorrem nas regiões codificadoras, e não ocorrem em múltiplos de três, levam a mudanças no quadro de leitura. Variações no número de cópias do gene também podem ocorrer, o indivíduo pode perder ou ganhar cópias, quando há ganho de alelos o efeito no metabolismo vai depender da funcionalidade dos alelos, caso sejam funcionais essas alterações podem levar ao metabolismo ultrarrápido. Hibridizações são rearranjos da sequência genética que geralmente levam a diminuição ou perda de função, arranjos em tandem contêm duas ou mais cópias do gene no mesmo

cromossomo, mas essas cópias apresentam variações genéticas, diferente das duplicações (HICKS, *et. al.*, 2015; NOFZIGER, *et. al.*, 2020) (Figura 1).

Há uma grande quantidade de estudos relacionados ao polimorfismo do CYP2D6, visto sua relevância no metabolismo de fármacos, mas as análises relacionadas às variações nesse gene são dificultadas pela presença de dois pseudogenes não funcionais que apresentam grande similaridade em sua sequência com CYP2D6. São eles: CYP2D7 (94,2%) e CYP2D8 (89,1%) (Yang, *et. al.*, 2017). Outra questão importante a ser destacada é que nem sempre o genótipo se reflete no fenótipo, existem mais de 100 alelos descritos, mas o real impacto de algumas dessas variações precisa de comprovação. Além disso, também é importante que se leve em consideração o fármaco, um mesmo alelo pode ter respostas diferentes a substratos diferentes (NOFZIGER *et. al.*, 2020).

Figura 1:

Exemplos de diferentes modificações estruturais que podem gerar polimorfismos no gene CYP2D6.



Fonte: Adaptado de Taylor *et. al.* (2021)

MEDICAMENTOS METABOLIZADOS PELO CYP2D6

A medicina personalizada, ou medicina de precisão ou medicina genômica, tem por objetivo ajustar a dose do medicamento ao estado individual do paciente (YOON *et. al.*, 2020), sendo a farmacogenética (PGx) um dos seus principais pilares (TSERMPINI *et. al.*, 2020). O PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledgebase) é

uma base de dados que hospeda informações relevantes sobre farmacogenética, (BARBARINO *et al.*, 2018; SCHAİK, *et al.*, 2020).

A CYP2D6 é uma enzima expressa no fígado responsável por metabolizar mais de 20% dos medicamentos de uso clínico, que possui mais de 100 polimorfismos, classificando os indivíduos de acordo com fenótipos metabolizadores, fracos (MF), intermediários (MI), normais (MN) e ultrarrápidos (UM), influenciando nas reações adversas e redução da eficácia desses medicamentos. (WILLIAMS *et al.*, 2018; YOON *et al.*, 2020; TAYLOR *et al.*, 2020; HENRIQUES *et al.*, 2020; MCLNNES *et al.*, 2020).

De acordo com Gopisankar (2017), Hicks *et al.*, (2017), Taylor *et al.* (2020), Yoon *et al.* (2020), as diretrizes implementadas pelo *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e o Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) ajudam médicos e farmacêuticos na compreensão dos resultados dos testes genéticos na prática clínica. Os medicamentos metabolizados por CYP2D6 contidos nas diretrizes CPIC e DPWG estão listados na tabela abaixo:

Tabela1 – Medicamentos metabolizados por CYP2D6 contidos nas diretrizes do CPIC, DPWG e CPNDS.

Medicamento	Classe terapêutica	CPIC	DPWG	CPNDS
Codeína	Analgésico	+	+	+
Oxicodona e Tramadol	Analgésico	-	+	-
Amiodarona, Disopiramida, Flecainida, Propafenona, Quinidina, Sotalol, Mirtazapina e Venlafaxina	Antiarrítmico	-	+	-
Amitriptilina, Clomipramina, Doxepina, Fluvoxamina, Imipramina, Nortriptilina e Paroxetina	Antidepressivo	+	+	-
Citalopram, Duloxetina, Fluoxetina e Sertralina,	Antidepressivo	-	+	-
Desipramina, Escitalopram e Trimipramina	Antidepressivo	+	-	-
Ondansetron e Tropisetron	Antiemético	+	-	-
Clonidina	Anti-hipertensivo	-	+	-

Aripiprazol, Flufenazina, Olanzapina, Risperidona e Zuclopentixol	Brexpiprazol, Flupentixol, Pimozide,	Clozapina, Haloperidol, Quetiapina,	Antipsicótico	-	+	-
Efavirenz			Antirretroviral	+	+	-
Eliglustat			Doença de Gaucher	-	+	-
Gefitinib			Tratamento de câncer	-	+	-
Tamoxifeno			Tratamento do Câncer	+	+	-
Atomoxetina			Tratamento para TDAH	+	+	-
Metilfenidato			Tratamento para TDAH	-	+	-
Atenolol, Bisoprolol, Carvedilol e Metoprolol			β-bloqueador	-	+	-

Fonte: Adaptado de Taylor et. al. (2021)

Legenda: CPIC Guidelines (*Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*), DPWG Guidelines (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*), CPNDS Guidelines (*Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*), + (diretriz clínica presente para o medicamento) e – (medicamento sem diretriz clínica).

CODEÍNA

A morfina é um alcaloide obtido do ópio ou a partir da codeína por desmetilação durante sua metabolização pelo CYP2D6, para que possa exercer qualquer efeito analgésico (GALLEY *et. al.*, 2005).

A codeína é utilizada principalmente como agente analgésico para o alívio de dores moderadas a severas (DEAN, 2012). No entanto, a codeína pode ter uma variedade de efeitos adversos, desde náuseas relativamente leves, constipação e cefaleias até sonolência e depressão respiratória grave. Devido à importância desse opioide, especialmente na analgesia, assim como a grande quantidade de estudos relacionados à bioativação da codeína na literatura, essa revisão narrativa se concentrou nas variações farmacogenéticas desse medicamento.

A codeína é um pró-fármaco que se liga fracamente ao receptor opioide μ (receptor mais relacionado com a ação analgésica). Suas propriedades analgésicas

dependem de sua conversão em morfina, que se liga ao receptor opioide μ com afinidade duzentas vezes maior do que a codeína. Essa conversão ocorre pela desmetilação da codeína pelo CYP2D6. Apenas cerca de 5 a 10% da codeína é metabolizada por essa via, com aproximadamente 80% de uma dose administrada de codeína sendo convertida em metabólitos inativos e eliminada (DEAN, 2012).

Em pacientes que são metabolizadores fracos, a falta de atividade enzimática leva ao alívio da dor ineficiente e aumento dos efeitos colaterais do fármaco original, por outro lado em indivíduos classificados como metabolizadores ultrarrápidos a codeína pode gerar extensa formação de morfina e também desencadear efeitos adversos (GALLEY *et. al.*, 2005). Um exemplo são as lactantes com metabolismo ultrarrápido do CYP2D6, que podem produzir leite materno com níveis presentes de morfina mais altos do que o esperado, o que pode trazer efeitos adversos graves para seus filhos. Portanto, o Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) recomenda que, para um indivíduo identificado como MU (metabolizador ultrarrápido), outro analgésico deve ser usado para evitar o risco de toxicidade grave com uma dose “recomendada” de codeína. O CPIC também recomenda evitar a codeína em indivíduos identificados como CYP2D6 MPs devido à grande possibilidade de nenhum efeito (DEAN, 2012).

Os dados descritos acima mostram uma grande variabilidade farmacogenética no CYP2D6, desde metabolizadores fracos até os ultrarrápidos da codeína o que pode resultar tanto na diminuição da efetividade desse pró-fármaco até efeitos extremamente tóxicos. Portanto, estudos relacionados à variação da bioativação da codeína pela CYP2D6 são de extrema importância.

Referências:

BARBARINO, J. M.; WHIRL-CARRILLO, M.; ALTMAN, R. B. *et. al.* PharmGKB: A worldwide resource for pharmacogenomic information. **Wiley interdiscip. Rev. Syst. Bio. Med.** v.10, n.4, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002921/>. Acesso em 31 out. 2021.

BRITO, M. A farmacogenética e a medicina personalizada. **Saúde & Tecnologia**, p. 5-10, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.21/5690>. Acesso em: 21 out. 2021.

CREWS, K. R. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guidelines for codeine therapy in the context of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) genotype. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 91, n. 2, p. 321-326, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205192/>. Acesso em: 19 out. 2021.

DE LIMA BRAZ, C. et al. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **RevMed Minas Gerais**, v. 2018, n. 28, 1927. Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2353>. Acesso em: 20 nov 2021.

DEAN, L. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Medical Genetics Summaries. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD); 2012. PMID: 28520350. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520350/>. Acesso em: 15 nov. 2021.

DELUCIA, R.; PLANETA, C. S.; DE OLIVEIRA FILHO, R. M. Capítulo 2 Farmacodinâmica–Mecanismo de Ação e Quantificação do Efeito Biológico de Fármacos. Vias de Transdução. **Farmacologia Integrada**, p. 24, 2016. Disponível em https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=CRxyDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA24&dq=Cap%C3%ADtulo+2+Farmacodin%C3%A2mica%E2%80%93Mecanismo+de+A%C3%A7%C3%A3o.+&ots=bOMRuqqZxS&sig=N7PkDq0_5TYyC_WlxqFIUCimfLq#v=onepage&q=Cap%C3%ADtulo%202%20Farmacodin%C3%A2mica%E2%80%93Mecanismo%20de%20A%C3%A7%C3%A3o.&f=false. Acesso em 17 mai. 2023.

FEDERICO, M. P. et al. Noções sobre parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos e sua utilização na prática médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 15, n. 3, p. 201-205, 2017.

GAEDIGK, A. et al. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. **Genetics in Medicine**, v. 19, n. 1, p. 69-76, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021015410>. Acesso em: 01 nov. 2021.

GALLEY, H. F.; MAHDY, A.; LOWES, D. A. Pharmacogenetics and anesthesiologists. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16296947/>. Acesso em: 17 nov. 2021.

GOPISANKAR, M. G. CYP2D6 pharmacogenomics. **Egyptian Journal of Medical Human Genetics**, v. 18, n. 4, p. 309-313, 2017. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/ejhg/article/view/161993>. Acesso em: 27 out. 2021.

CARVALHO HENRIQUES, B. et al. How can drug metabolism and transporter genetics inform psychotropic prescribing?. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 491895, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2020.491895/full> Acesso em 27 out. 2021.

HICKS, J. K.; SANGKUHL, K.; SWEN, J. J. *et. al.* Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin. Pharmacol. Ther.*, v. 102. n.1, p. 37-44, jul., 2017. Disponível em: doi: 10.1002/cpt.597. Acesso em: 31 out. 2021.

JUNG, E.; RYU, S.; PARK, Z.; LEE, J-G.; YI J-Y.; SEO D.W.; LEE, J.; JEONG H-S.; KIM, J.M.; OH, W-Y. Influence of CYP2D6 Polymorphism on the Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Characteristics of Carvedilol in Healthy Korean Volunteers. **J Korean MedSci**. 2018 Jul;33(27):e182. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29962926/> Acesso em 02 nov. 2021.

KAWASHIMA, A.; SATTA Y. Substrate-dependent evolution of cytochrome P450: rapid turnover of the detoxification-type and conservation of the biosynthesis-type. *PloSone* vol. 9,6 e100059. 30 Jun. 2014, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4076195/>. Acesso 05 nov. 2021.

KHALAJ, Z.; BARATIEH, Z.; NIKPOUR, P.; KHANAHMAD, H.; MOKARIAN, F.; SALEHI, R.; SALEHI, M. Distribution of *CYP2D6* polymorphism in the Middle Eastern region. **J Res MedSci**. 2019 Jul. 24;24:61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31523247/> Acesso em 02 nov. 2021.

KLINGENBERG, M. Pigments of rat liver microsomes. *Archives of biochemistry and biophysics*, 75(2), 376–386, 1958. [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(58\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0003-9861(58)90436-3). Acesso 05 nov. 2021.

LEITÃO, L.P.C.; SOUZA, T.P.; RODRIGUES, J.C.G.; FERNANDES, M.R.; SANTOS, S.; SANTOS, N.P.C. The Metabolization Profile of the *CYP2D6* Gene in Amerindian Populations: A Review. **Genes (Basel)**. 2020;11(3):262. Published 2020 Feb 28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32121156/> Acesso em 02 nov. 2021.

MCLNNES, G.; DALTON, R.; SANGKUHL, K. *et. al.* Transfer learning enables prediction of CYP2D6 haplotype function. **PLoS Comput. Biol.**, v.16, n.11, nov., 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008399>. Acesso em 31 out. 2021.

MELOCHE, M.; KHAZAKA, M.; KASSEM, I.; BARHDADI, A.; DUBÉ, M-P.; DENUS S. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. **Br J ClinPharmacol**. 2020 Jun;86(6):1015-1033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32090368/> Acesso em 01 nov. 2021.

NAVEEN, A.T.; ADITHAN, C.; SOYA, S.S.; GERARD N, KRISHNAMOORTHY R. CYP2D6 genetic polymorphism in South Indian populations. **BiolPharm Bull**. 2006 Aug;29(8):1655-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880622/> Acesso em 02 nov. 2021.

NEFIC H. The Genetic Variation of CYP2D6 Gene in the Bosnian Population. **MedArch**. 2018;72(6):396-400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814768/> Acesso em 02 nov. 2021.

Nofziger C, Turner AJ, Sangkuhl K, et al. PharmVarGeneFocus: CYP2D6. **ClinPharmacolTher**. 2020;107(1):154-170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544239/> Acesso em 04 nov. 2021.

NOFZIGER, C.; TURNER, A.J.; SANGKUHL K.; WHIRL-CARRILLO, M.; AGÚNDEZ, J. A G.; BLACK, J. L.; DUNNENBERGER, H. M.; RUANO, G.; KENNEDY, M. A; PHILLIPS, M. S; HACHAD, H; KLEIN, T. E; GAEDIGK, A. PharmVarGeneFocus: CYP2D6. **ClinPharmacolTher**. Jan;107(1):154-170, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31544239/>

OMURA, T.; SATO, R. A new cytochrome in liver microsomes. *Journal of Biological Chemistry*, v. 237, n. 4, p. PC1375-PC1376, 1962. https://web.archive.org/web/20191219142922id_/http://www.jbc.org/content/237/4/PC1375.full.pdf. Acesso 29 out. 2021.

PETROVIĆ, J., PEŠIĆ, V. & LAUSCHKE, V.M. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. **Eur J Hum Genet** 28, 88–94 (2020). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31358955/> Acesso em 02 nov. 2021.

VAN SCHAİK, Ron HN et al. Pharmacogenetics in psychiatry: an update on clinical usability. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 575540, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.575540/full>. acesso em: 31 out. 2021.

SILVADO, C. Farmacogenética e antiepilépticos (farmacologia das drogas antiepilépticas: da teoria à prática). **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, p. 51-56, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jecn/a/W5MHptYqXWq9X3TTwVMCWBD/?lang=pt>. Acesso em: 10 nov 2021.

SOUZA, R. D. M. et al. Importância do CYP2D6 em usuárias de tamoxifeno no câncer de mama. **Femina**, 2011. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n5/a2521.pdf>. Acesso em: 20 nov 2021.

TAYLOR, C.; CROSBY, I.; YUP, V. et al. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes*, v.11, n.11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/genes11111295>. Acesso em 31 out. 2021.

TSERMPINI, E. E., SKOKOU, M., FERENTIOS, P. et al. Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry: The "PREPARE" study. **Psychiatriki**. v.31, n.4, p.341-351, oct.-dec., 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33361064/>. Acesso em: 31 out. 2021.

WILLIAMS, Ibadapo S. et al. Biotransformation, Using Recombinant CYP450-Expressing Baker's Yeast Cells, Identifies a Novel CYP2D6. 10A122V Variant Which Is a Superior Metabolizer of Codeine to Morphine Than the Wild-Type Enzyme. **ACS omega**, v. 3, n. 8, p. 8903-8912, 2018. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsomega.8b00809>. Acesso em 27 out. 2021.

YANG, Yang; BOTTON, Mariana R; SCOTT, Eric R.; SCOTT Stuart, E. Sequencing the CYP2D6 gene: from variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. **Pharmacogenomics**. 2017 May;18(7):673-685. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28470112/>. Acesso em 05 nov. 2021.

YOON, Deok Yong; LEE, Soyoung; BAN, Mu Seon *et al.* Pharmacogenomic information from CPIC and DPWG guidelines and its application on drug labels. **Transl. Clin. Pharmacol.** v.28, n.4, p. 189-198, dec., 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781807/>. Acesso em 30 out. 2021.

ZANGER, Ulrich M.; SCHWAB, Matthias. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacology & therapeutics**, v. 138, n. 1, p. 103-141, 2013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333322/> . Acesso em 29 de out. 2021.