



13

FARMACOGENÉTICA

SÉRGIO GEMIGNANI
ZAN MUSTACCHI
SERGIO PERES

Capítulo 13

FARMACOGENÉTICA

SÉRGIO GEMIGNANI
ZAN MUSTACCHI
SERGIO PERES

INTRODUÇÃO

A variabilidade é uma característica do efeito de fármacos. São esperadas manifestações diversas em cada indivíduo de um grupo, de uma amostra ou de uma população. O efeito principal se caracteriza pela somatória dos efeitos que são exibidos por vários segmentos dessa população e, destacadamente, é o mais freqüente.

O bulário expõe uma grande variedade de efeitos, muitas vezes tóxicos, adversos e indesejáveis. Mesmo que apenas poucos indivíduos apresentem determinada manifestação é necessário constar essa informação. Previamente ao uso clínico, as drogas são testadas em animais de laboratório e o alvo de sua ação é amplamente explorado, em alguns aspectos até em nível molecular. Assim, a ação de um fármaco no organismo pode ser claramente definida, indicado seu uso terapêutico e as contra-indicações.

Se por um lado temos os **efeitos** expressos em sua grande variabilidade, por outro temos a **ação** estreitamente localizada.

Como definir então o campo da variabilidade?

- São próprios de um grupo de indivíduos? - o quê têm em comum os indivíduos deste grupo?

- Se é próprio de uma família. - o quê guardam entre si os membros dessa família?

- Se é encontrado em determinado grupo étnico? - e assim por diante.

Deve ser estabelecida uma linha de investigação até se atingir uma característica comum, que configure um padrão definido de resposta. Ao se estudar os indivíduos desses grupos pode-se encontrar proteínas diferentes, por exemplo, que por alguma razão não trabalham na mesma velocidade nos processos de transformação das substâncias. Essas proteínas são características no organismo, atuando como catalisadores, são as enzimas. São produzidas em organelas das células, contendo material originário do núcleo celular, em última análise de DNA e, em especial, de um local definido do DNA, de um gene. Então, se quisermos caracterizar melhor, esse é um ponto de partida. Diferenças genéticas podem ser apreciadas clinicamente, bioquimicamente, hereditariamente, através da anamnese, ou até mesmo presuntivamente, quando o indivíduo nem sequer veio a nascer e já podemos saber a probabilidade de vir a apresentar alguma afecção.

Há necessidade de uma sistemática observação e catalogação na pesquisa farmacológica, mesmo em experimentos iniciais com animais de laboratório, buscando a avaliação em várias espécies, como, em seguida, na introdução de

fármacos na prática clínica, na terapêutica diária, com o registro continuado das alterações que surgem em várias populações. Tais procedimentos permitem um aperfeiçoamento e melhor definição da utilização e limitações ao uso das substâncias administradas no organismo. Assim, configura-se como área específica, a Farmacogenética, não podendo deixar de haver um grande imbricamento com outras áreas da ciência. Atualmente, não podemos separar com precisão os caminhos da farmacogenética dos da **genética bioquímica**, assim como, da farmacologia dos de base **bioquímica**. Há ainda que se considerar, como uma regra em farmacologia, que nenhum medicamento cria funções, pois os mecanismos fisiológicos são apenas modificados, assim o será em relação às variações genéticas na expressão de determinados efeitos. Os fatores genéticos, ao lado do ambiente, podem influenciar o efeito, demonstrando desde uma variação contínua de intensidade, até mesmo uma variação descontínua, com distribuição bimodal ou até trimodal desse efeito.

Portanto, nos últimos anos demonstrou-se que a resposta, de alguns indivíduos, a certas drogas é diferente da normal e talvez ameace a sua vida. Verificou-se ainda, que essas variações de resposta, podem ser hereditárias por um mecanismo de herança mendeliana simples. A Farmacogenética estuda a causa dessas eventuais variações que constitui um tipo peculiar de Alteração Metabólica que envolve a interação gene-ambiente e suas implicações farmacológicas.

Esses distúrbios servem para alertar o profissional sobre muitas drogas, usadas comumente nos tratamentos, enfatizando a importância de se tratar cada paciente como um indivíduo de único modelo.

- Variabilidade Cronofarmacocinética -

Os processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação são influenciados por diferentes funções fisiológicas as quais podem variar durante as horas ao longo do dia. Desta forma, os parâmetros farmacocinéticos, convencionalmente considerados constantes no tempo, dependem do momento de administração do fármaco e este horário deve ser considerado como uma variável adicional que influencia a cinética. Estudos cronocinéticos tem sido reportados para vários fármacos a fim de explicar fenômenos cronofarmacodinâmicos e demonstrar que o horário de administração é um possível fator de variação da cinética do fármaco.

Alteração tempo-dependentes na cinética podem ser devidas a variações circadianas em cada passo, tais como, absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. Assim, variações circadianas da secreção ácida gástrica e pH, motilidade, tempo de esvaziamento gástrico, fluxo sanguíneo gastrointestinal, ligação da fármaco a proteínas, atividade enzimática ou fluxo sanguíneo hepático, filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal, pH urinário e reabsorção tubular podem desempenhar um papel importante em tais variações cinéticas.

Novos estudos, tais como desenvolvimento de novas formulações ou bombas com taxa de liberação constante ou programável, agora tornam possível liberar o fármaco em um horário definido, ou durante um intervalo de tempo e com uma taxa controlada em estudos cronofarmacocinéticos. Com o aparecimento de novos conceitos e modelos em cronocinética, a modelagem farmacodinâmica-

farmacocinética pode ser útil. A modelagem de padrões cronofarmacológicos da resposta e cinética de fármacos tem sido estudada no perfil farmacogenético.

Os conhecimentos cronofarmacológicos de fármacos podem ter relevância clínica, assim como podem ter implicações na prescrição de fármacos pela modulação da distribuição da dose diária ao longo das 24 horas. Quando se conduz um estudo cronocinético não é suficiente apenas observar as diferenças entre vários horários de administração, mas deve-se ter também controle rigoroso de todas as outras possíveis variáveis que possam influenciar os processos farmacocinéticos, que também podem, por sua vez, ser individualizados caso a caso.

CARÁTER FARMACOGENÉTICO

A cinética enzimática relaciona-se com a atividade enzimática, cuja velocidade de reações é dependente da concentração do substrato em questão; existindo uma relação entre a concentração da enzima e a necessidade do substrato, correlacionando-a com a determinante de unidade enzimática, definida como uma constante de grandeza específica a cada enzima.

Os distúrbios farmacogenéticos podem ser classificados de acordo com sua frequência, em dois tipos principais:

I- Traços Farmacológicos Comuns: (Tabela 13.1)

- a) Deficiência de Desidrogenase da Glicose-6-Fosfato (G6PD);
- b) Acetiladores Lentos da Isoniazida;
- c) Resposta da Pressão Intra-ocular a Glicocorticóides;
- d) Deficiência da Redutase da Metahemoglobina;
- e) Deficiência de Alfa-I-Antitripsina.

II- Traços Farmacogenéticos Raros: (Tabela 13.2)

- a) Resistência ao Coumarin;
- b) Sensibilidade ao "Suxametônio" - Deficiência de Pseudo-Colinesterase Sérica;
- c) Hidroxilação da Difenil-hidantoína;
- d) Hipertemia Maligna;
- e) Acatasia;
- f) Hemoglobinas Instáveis.

I- TRAÇOS FARMACOGENÉTICOS COMUNS

a) Deficiência em Glicose-6-Fosfato Desidrogenase (Favismo):

Quem tem deficiência da enzima G-6-PD nas hemácias apresenta uma anemia hemolítica quando ingere certas drogas, conforme estão relacionadas na Tabela 13.4, que, portanto, serve de guia para se evitar o uso de determinados medicamentos.

A enzima G6PD faz parte da via metabólica do fosfato de pentose, sendo a principal via metabólica alternativa para a glicose no interior das hemácias, consistindo na descarboxilação oxidativa da glicose-6-fosfato para 6-fosfogluconolactona sob ação catalítica da G6PD, acompanhando-se do consumo de oxigênio e da produção de dióxido de carbono ao que tudo indica.

A codificação genética da estrutura da enzima G6PD está no cromossomo X, locus gênico Xq28, próximo do locus do Daltonismo do tipo deutan e próximo

do gene do fator de coagulação VIII para a Hemofilia A.

Os amplos limites de níveis de G6PD encontrados nos heterozigóticos do sexo feminino, decorrem da variação de células somáticas contendo o cromossomo X, caracterizado pela inativação de cerca de 50% desses cromossomos; consequentemente, o cromossomo deficiente de G6PD expressa-se como um mosaico feminino.

A deficiência desta enzima ocorre em cerca de 100 milhões de indivíduos da população mundial, afetando de forma predominante o grupo de etnia afro-asiática. É encontrada em todas as regiões do globo, sendo frequente também em judeus de origem sefardica e grupos de etnia da raça amarela, tais como chineses, malaicos, filipinos e indonésios. Sua incidência nos negros masculinos americanos está por volta de 10% e 3% nos femininos, enquanto que esta deficiência chega a quase 25% em algumas regiões da África. Existindo mais de 150 variantes alélicas.

A elevada incidência deste comprometimento provavelmente está correlacionada com a vantagem da evolução nos portadores deste defeito enzimático, considerando-se que estes são mais resistentes a infecção pelo *p. falciparum* (agente da malária) do que os indivíduos portadores de eritrócitos normais.

A deficiência de G-6-PD foi descoberta na Segunda Guerra Mundial, quando soldados americanos apresentavam crises de anemia após ingerir primaquina como preventivo da malária, particularmente entre os negros e também em pessoas originárias do mediterrâneo (Itália, Espanha, etc.), ao ingerir feijão de fava não cozido, um prato típico dessa região.

A ingestão de determinados medicamentos e alimentos (por exemplo feijão-fava) acarreta como consequência uma crise hemolítica, muitas vezes confundida com quadros de hepatites recidivantes.

Existem dois alelos determinados eletroforeticamente, chamados de A e B. Estes dois tipos podem ser diferenciados pela substituição de um único aminoácido: A asparagina em B e pelo radical aspártico em A. A variante do tipo B é a mais comum, estando presente em mais que 80% da população comprometida da raça branca e 18% dos homens negros nos EUA possuem a variante A.

A expressão clínica manifesta-se com uma história evidente da ingestão de um fator desencadeante, na grande maioria medicamentoso (Tabela 13.4), induzindo a uma diagnóstico diferencial de hepatite e síndromes hemolíticas pela presença de icterícia por hemólise (que no recém-nascido geralmente não se manifesta nas primeiras 24 horas de vida) e consequentemente elevação dos níveis de bilirrubina indireta, associada a evidente anemia, podendo ser observados corpúsculos de Heinz nos eritrócitos e reticulocitose a partir do quinto dia da ingestão do medicamento responsável, com seu espectro clínico; e sintomatologia pertinente à mesma (palidez, anemia, taquicardia, dores musculares abdominais e lombares, pequena e infrequente hepatoesplenomegalia, urina escura e fraqueza).

A vida média das hemácias, que habitualmente é de 120 dias, diminui com o avançar da idade, tornando o paciente, com o passar do anos, mais suscetível a expressão clínica nas formas mais brandas (de menor deficiência enzimática). A diminuição da atividade enzimática é muito mais acentuada no grupo B que no A e esta principal diferença molecular pode explicar a diferença de sensibilidade a agentes desencadeantes da hemólise entre brancos e negros.

A incidência e gravidade da doença, assim como substâncias capazes de desencadear a hemólise com reticulocitose, variam de acordo com os grupos raciais e étnicos, e em vista desta heterogeneidade genética. É preciso que os neonatologistas conheçam as características desta variedade de expressão clínica, induzida a partir da hemólise, podendo acarretar Kernicterus. No entanto, calcula-se que aproximadamente 5% dos recém-nascidos com deficiência de G6PD expressam icterícia significativa, fato esse de reconhecida distribuição familiar, dando origem à teoria do aparecimento da hiperbilirrubinemia devido a presença de outro fator hereditário icterogênico independente.

A administração de fenobarbital aos recém-nascidos deficientes de G6PD, a título profilático reduz a porcentagem de casos que requerem exsanguineotransfusão, enquanto que a fototerapia pode acarretar decomposição da riboflavina pelos raios luminosos e consequente deficiência desta, inibindo a produção de NAD (Dinucleotídeo de Adenino-nicotinamida) resultando em diminuição da redutase glutatona hemática, gerando aumento da hemólise.

A variedade da expressão clínica, na deficiência de G6PD, é habitualmente classificada a partir de 3 principais modelos: deficiência leve, deficiência intensa e deficiência com expressão congênita.

b) Acetilação (inativação) da Isoniazida:

Outro caráter farmacogenético foi evidenciado com a introdução no tratamento da tuberculose da isoniazida, uma hidrazida. Foi detectada diferença na velocidade de acetilação dessa substância. Alguns pacientes demonstram severidade aos seus efeitos tóxicos, que se manifestam através de neuropatia periférica. Com dosagens séricas após sua administração pode-se diferenciar uma distribuição de frequências bimodal. Portanto, dois grupos ficam destacados, um de metabolizadores lentos (homozigotos quanto a um gene recessivo aa), outro de rápidos (autossômicos dominantes). Esse resultado traduz a expressão de dois alelos da enzima arilamina-N-acetiltransferase hepática que inativa a isoniazida convertendo-a em acetil-isoniazida de fácil excreção renal. Os acetiladores lentos apresentam uma concentração menor dessa enzima hepática. Consequentemente, o acúmulo sérico do precursor, interage com a vitamina B (piridoxina), causando uma deficiência da mesma e provocando uma neurite periférica que deve ser combatida com doses desta vitamina. A isoniazida, um protótipo do grupo, indica que há necessidade de cuidados na administração de drogas similares, ou que podem ser metabolizadas pela mesma via. Foram criados testes para detectar tais condições de metabolismo com substâncias muitas vezes mais seguras, ou seus respectivos metabólitos, em doses e períodos de tratamento bem menores que os terapêuticos (e.g. cafeína), podendo-se assim estabelecer uma triagem, evitando-se os riscos.

Não podemos nos restringir ao campo dos tuberculostáticos, pois uma gama maior de substâncias seguem a mesma via, ou similares. No tratamento psiquiátrico com psicotrópicos foram desenvolvidos testes e ensaios para se detectar a eficácia de medicamentos, quando um fator farmacocinético, como a eliminação por metabolização, ou a interação com outras drogas, podem interferir com os seus níveis séricos. Tais aspectos revelam o funcionamento de processos enzimáticos na sua intimidade (Tabela 13.3), considerando as suas várias formas, como as isoenzimas citocromo P450, ou de outras enzimas.

c) Glicocorticóides e Pressão Intra-ocular:

O Glaucoma é uma doença dos olhos que resulta de um aumento da pressão intra-ocular devido a uma obstrução do canal que drena o líquido de dentro do olhos, de volta para a corrente sanguínea. Foi descoberto que em alguns indivíduos, o tratamento local do olho, como uma inflamação, com cortizona, pode provocar uma crise de glaucoma.

O tratamento com corticóides causa três tipos de respostas, conforme as pessoas: aumento elevado (High); aumento baixo (Low) e Intermediário. Estudos genéticos sugerem um modelo de herança baseado com dois alelos autossômicos: Pl e Ph, dando origem a 3 combinações:

Pl Pl: Apresentam um aumento pequeno na pressão quando tratados com corticóides;

Ph Ph: Apresentam um aumento grande da pressão quando tratados com corticóides;

Pl Ph: Apresentam um aumento intermediário quando tratados com corticóides.

d) Deficiência de uma enzima Metemoglobina Redutase:

A função desta enzima é reduzir a metemoglobina (ferro férrico) a hemoglobina (ferro ferroso).

Uma mutação recessiva causa a ausência desta enzima e conduz a metemoglobinemia (hemólise e cianose) quando os indivíduos ingerem drogas que provocam a formação de metemoglobina, como por exemplo a primaquina e a cloroquina contra a malária, dapsona contra a lepra e fenacetina antipirético, por dilatação dos vasos cutâneos e aumento da sudorese. Trata-se de uma condição de diagnóstico diferencial de cardiopatias congênitas é com pneumopatias graves.

e) Deficiência de Alfa-I-Antitripsina:

Embora ainda seja desconhecida a fonte derivada do fumo que interage no modelo das desordens farmacogenéticas, tudo indica que há uma evidência fisiopatológica onde as proteases estão comprometidas e o modelo destas é representado pela Alfa-I-Antitripsina, acarretando inibição destas proteases e consequente distribuição de tecidos normais e, em particular, a deficiência da Alfa-I-Antitripsina expressa-se no sistema respiratório gerando enfizema e consequente doença obstrutiva crônica com comprometimento ventilatório. Ao que tudo indica, o locus para Alfa-I-Antitripsina denominado Pp (inibidor de protease), tem cerca de 30 alelos codominantes e a variante Pi^z tem maior importância médica e esta deficiência está localizada no braço longo do cromossomo 14q.

Provavelmente por primários fatores morfogenéticos, quando a via respiratória está comprometida, pode ocorrer de forma concomitante ou paralela, processos de derivados de mesmos momentos embriopáticos e talvez seja este o motivo das descrições de comprometimentos digestivos, tais como icterícia obstrutiva prolongada e cirrose hepática, descritos em alguns dos casos de deficiência de Alfa-I-Antitripsina.

Tabela 13.1.: TRAÇOS FARMACOGENÉTICOS COMUNS COM HERANÇA MENDELIANA					
Traço	Frequência	Distribuição Populacional	Drogas Envolvidas	Efeitos Adverso da Droga	Modo de Transmissão
Deficiência de G6PD	Ver texto	Populações tropicais e sub-tropicais	Ver Tabela 13.4	Hemólise	Ligado ao X (recessivo)
Acetilador “lento” da acetiltransferase	Cerca de 60% em Caucasoídes e Negros	5 a 20% em orientais	Isoniazida fenelzina Hidralazina Dapsona	Efeitos colaterais peculiares a cada droga	Autossômico Dominante
Resposta da pressão intraocular a glucocorticóides	66% com resposta baixa; 29% com resposta intermediária; 5% com resposta alta.	Desconhecida	Aplicação tópica de glucocorticóides no olho	Aumento da pressão intracelular	Autossômico Dominante
Deficiência da redutase da metahemoglobina	Cerca de 1% de heterozigotos	Desconhecida	Dapsona; Cloroquina; Primaquina	Clanosia	Autossômico Recessivo

II- TRAÇOS FARMACOGONÉTICOS RAROS

a) *Resistência ao Coumarin:*

O Dicumarol (Warfin, Coumarin) um anticoagulante usado no tratamento de pacientes com riscos de coagulação intravascular, como por exemplo com doenças das coronárias. É também usado como veneno de rato, causando sangramento interno do animal.

A droga age competindo com a vitamina K diminuindo, assim, a síntese dos fatores de coagulação do sangue.

Em pessoas normais consegue-se diminuir a coagulabilidade sanguínea com doses de 7 mg; porém, há indivíduos que só com doses acima de 100mg se consegue o mesmo efeito. Essa resistência é condicionada por um gene autossômico dominante.

b) *Sensibilidade ao “Suxametônio” - Deficiência de Pseudo- Colinesterase Sérica:*

Enzima plasmática responsável pela hidrólise da acetil-colina e seus ésteres.

O Suxametônio (Succinilcolina) é um relaxante muscular pré-operatório usado em anestesia por provocar uma paralisia dos músculos estriados, que dura de 1 a 2 minutos, pois é rapidamente decomposto pela colinesterase (ou pseudo-colinesterase), sendo inativado. Na ausência desta enzima, a paralisia pode ser muito prolongada e o paciente pode parar a respiração (apnéia) por meia hora ou mais, que se torna fatal. Estudos de genealogias familiares sugerem:

Ea Ea (Esterase atípica) = apnéia prolongada;

Eu Ea (U = usual, normal) = apnéia ligeiramente prolongada;

Eu Eu (U = usual, normal) = normal.

Existe um teste de triagem que deve ser aplicado para se detectar os tipos, através da inibição da enzima pela Dibucaína (D.B.), cujos valores são:

- indivíduos **Eu Eu** = 80% de inibição da enzima;
- indivíduos **Eu Ea** = 60% de inibição da enzima;
- indivíduos **Ea Ea** = 20% de inibição da enzima.

Esta deficiência deve alertar a prontidão do serviço de anestesia.

c) Hidroxilação da Difenil-hidantoína (“EPELIN”):

A Difenil-hidantoína é um medicamento anti-convulsionante que é convertido, no fígado, por uma enzima hidroxilase, em substâncias inativas facilmente excretadas pelos rins. Alguns indivíduos apresentam sinais de intoxicação e sonolência com doses usuais, o que é explicado por uma deficiência na estrutura dessa enzima, condicionada geneticamente.

d) Hipertermia Maligna:

Doença que caracteriza-se por um aumento severo de temperatura (hipertermia de 41° a 44°C) e contração muscular intensa e progressiva, provocada pelo uso de certos anestésicos, como éter, óxido nitroso e halotano, levando à morte do indivíduo por parada cardíaca. O íon cálcio parece estar intimamente relacionado ao processo e/ou o seu canal de liberação (constituição protéica). Do mesmo modo os relaxantes musculares do tipo succinilcolina atuam potencialmente produzindo esta síndrome. Os indivíduos suscetíveis que requerem operação, podem ser anestesiados por alguma combinação de barbituratos, narcóticos, analgésicos ou anestesia local.

Assim é que, uma história de morte relacionada a anestésico em um parente, não deve ser encarada superficialmente quando se prepara para dar ou receber anestésicos; as pessoas da família devem ser interrogadas.

Estudos familiares indicam que a condição é herdada como um traço autossômico dominante com expressividade variável e penetrância incompleta.

e) Acatalasia:

Takahara, otorrinolaringologista japonês, detectou a deficiência enzimática da catalase em um indivíduo com gengivite, após ter usado peróxido de hidrogênio (H₂O₂) para desinfetar uma lesão da mucosa oral, notando a ausência de borbulhamento e a presença de um pigmento preto nesta localização, provavelmente devido a oxidação da hemoglobina por essa droga (*ver Capítulo 8-“Genética Bioquímica”*).

A expressão clínica é variada, caracterizando-se com uma heterozigose, possuindo concentrações diferentes da enzima e em consequência expressão clínica variada. Há evidências de heterogeneidade gênica, sugerindo mutação de um gene estrutural. O modelo de herança é autossômico recessivo. O substrato indutor é a água oxigenada e o sistema afetado é o tecido de revestimento, principalmente mucosas.

f) Hemoglobinas Instáveis:

Diversas são as hemoglobinas mutantes instáveis as quais há uma pré-disposição a crises hemolíticas, resultando da exposição a certas substâncias oxidativas, ou ao sulfureto de hidrogênio nas sulfemoglobinemias simulando quadros da deficiência de G6PD e incluindo a hemoglobina de Zurich e Torino. Quanto a sulfemoglobinemia congênita, que se expressa no recém-nascido com

cianose persistente, sem cardiopatia e sem malformações do aparelho respiratório, a transmissão observada é de caráter autossômico dominante, enquanto que nas demais hemoglobinopatias mutantes instáveis, o modelo é de herança autossômica recessiva.

Tabela 13.2: TRAÇOS FARMACOGENÉTICOS (RAROS) COM HERANÇA MENDELIANA					
Traço	Frequência	Distribuição Populacional	Drogas Envolvidas	Efeito Adverso da Droga	Modo de Transmissão
Hipertemia Maligna	Cerca de 1:20.000 em crianças submetidas a anestesia	Observada em caucasóides, negros e orientais	Anestesia geral	Hipertemia morte em 2/3 dos casos	Autossômico Dominante
Acatalasia	Rara	Observada em caucasóides e orientais	Peróxido de hidrogênio	Gengivite gangrenosa ptogressiva	Autossômico Recessivo
Resistência ao Coumarin	Rara	Desconhecida	Coumarin e anti-coagulantes orais	Pacientes afetados requerem 25 vezes a dose normal	Autossômico Dominante
Hemoglobi- nas instáveis	Raras	Desconhecida	Drogas oxidantes	Hemólise	Autossômico Dominante

Tabela 13.3: PRINCIPAIS ENZIMAS METABOLIZADORAS DE DROGAS, NA ESPÉCIE HUMANA: SUBSTRATOS IMPORTANTES, INIBIDORES, E INDUTORES DE POTENCIAL RELEVÂNCIA EM PEDIATRIA

Enzima	Substrato	Inibidores	Indutores*
CYP1A2	Acetaminofen, cafeína, imipramina, estradiol, teofilina, warfarin	? -naphthoflavona	Tabagismo, omeprazol,
CYP2A6	Dicumarínicos, nicotina	tranilcipromina	Barbitúricos
CYP2B6	Ciclofosfamida, ifosfamida	orfenadrina	Fenobarbital
CYP2C8	Paclitaxel		
CYP2C9	Fenitoína, diclofenaco, torsemida, tolbutamida, tetrahydrocanabidiol, S-warfarin, losartan	sulfafenazol, sulfinpirazona	Rifampicina
CYP2C19	Diazepam, fenitoína, imipramina, mefobarbital, omeprazol, S-mefenitoína, pentamidina, propranolol	tranilcipromina	Rifampin
CYP2D6	Amitriptilina, captopril, clozapina, codeína, deprenil, desipramina, dextrometorfan, flecainida, fluoxetina, flunarizina, haloperidol, hydrocodona, imipramina, paroxetina, metoxianfetamina, metoprolol, mexilitina, nortriptilina, ondansetron, perfenazina, propafenona, timolol, propranolol, tioridazina, trifluoperidol	fluoxetina, quinidina	Desconhecidos
CYP2E1	Acetaminofen, etanol, cafeína, clorzoxazona, dapsona, enflurano, isoflurano, teofilina	disulfiran, 4-metilpirazol	etanol, isoniazida
CYP3A4	Acetaminofen, alfentanil, dapsona, amiodarona, astemizol, benzfetamina, budesonida, carbamazepina, ciclosporina, ciclofosfamida, dapsona, diltiazem, diazepam, eritromicina, etinilestradiol, etoposida, ifosfamida, imipramina, lidocaína, loratadina, midazolam, nifedipina, omeprazol, paclitaxel, quinidina, rapamicina, ácido retinóico, tacrolimus, teniposida, terfenadina, cisaprida, tetrahydrocanabidiol, teofilina, triazolam, troleandomicina, verapamil, R-warfarin	antimicóticos azol-derivados, etinilestradiol, naringenina, troleandomicina, eritromicina	Carbamazepina, dexametazona, fenobarbital, fenitoína, rifampicina
CYP3A7	Sulfato de dehidroepiandrosterona, etinilestradiol, triazolam, 1,4 dihidropiridinas (várias)	antimicóticos azol-derivados (?)	Carbamazepina, rifampicina
CYP4A11	Antagonista de receptores de leucotrieno (hidroxilase de ácidos graxos de cadeia longa)	desconhecidos (?)	Desconhecidos
NAT2	Isoniazida, hidralazina, procainamida, dapsona, sulfapiridinasulfametazina, sulfasalazina, nitrazepam, clonazepam, cafeína, acebutolol, sulfametoxazol	desconhecidos (?)	Desconhecidos (?)
UGTs†	Dextrofan, dietilstilbestrol, estrona, morfina, oxazepam, progesterona, temazepam, testosterona, tiroxina, diclofenaco, cetoprofeno, tolmetin, ácido valproico, meprobamato, sulfisoxazol, cloranfenicol, acetaminofen	desconhecidos (?)	Fenobarbital, tabagismo
STs‡	Cloranfenicol, ácidos biliares, DHEA, colesterol, salicilamida, dopamina, minoxidil, desipramina, acetaminofen, polietilenoglicóis	ácido salicílico, ácido benzóico, naproxeno	Fenobarbital, 3-metilcolantreno
MT	Epinefrina, norepinefrina, dopamina, L-dopa, (COMT), nicotina, serotonina (NMT), captopril, penicilamina, 6-mercaptopurina, disulfiran, espironolactona, azatioprina, tioguanina (TMPT)	desconhecidos (?)	Desconhecidos (?)

* Foram apresentados os substratos, inibidores e indutores representativos que podem resultar de exposições ambientais ou farmacológicas.
† Isoformas múltiplas de UDP glicuronosiltransferase (UDPGT) que diferem em relação ao substrato, inibidor e especificidade do indutor existente na espécie humana.
‡ Formas múltiplas de enzimas sulfotransferases (e.g.)

O caráter farmacogenético pode ser indicado pela análise de várias condições como: os receptores de ação central, a doença de Alzheimer, o abuso de drogas, as desordens do movimento, o uso de antipsicóticos, etc.

De um modo geral, os parâmetros farmacocinéticos podem vir a influenciar as características farmacodinâmicas, em função da expressão genética levando a:

- 1) Efeito terapêutico exagerado,
- 2) Efeito subterapêutico,
- 3) Efeito tóxico da droga,
- 4) Efeito tóxico dos metabólitos da droga.

Há tabelas que podem servir de guia para o uso de medicamentos potencialmente produtores de respostas anômalas, ou adversas, alterações na farmacocinética, ou mesmo farmacodinâmica, possibilitando cuidados maiores no manejo de doses aos pacientes portadores de tais afecções, ou sua evitação.

RESUMO

Os exemplos citados neste capítulo, além de demonstrar a veracidade do adágio de que a medicina de uns é o veneno de outros, lembram também de que nossos genes nos tornam farmacologicamente individualizadas, tornando-se necessário examinar as famílias de alto risco antes de expô-las a certos agentes e de que os pacientes que estão sendo tratados com drogas devem ser vistos como indivíduos e não apenas como quilogramas de massa corpórea.

**Tabela 13.4: DROGAS QUE INDUZEM
HEMÓLISE EM INDIVÍDUOS COM DEFICIÊNCIAS DE G6PD**

Droga (dose diária)	Evidências Experimentais (baseadas na administração de drogas a voluntários deficientes de G6PD) Negros Caucasoídes		Evidências Clínicas (baseadas em casos relatados) Negros Caucasoídes	
Drogas que produzem hemólise clinicamente significativa				
Acetanilina (3,6g)	+++			
Diaminodifenilsulfona (200mg)	++		++	
Furasolidona (400mg)	++			
Furaltadona (Altofur) (1,0g)	++			
Nafataleno			+++	+++
Nitrofurasona (Furancin, 1,5g)			++++	
Nitrofururantino (Furadantin, 400mg)	++			
Pamaquina (30mg)	++++			
Pentaquina	+++			
Primaquina (30mg)	+++	+++		
Quinidina (0,8g)				++
Quinocida (30mg)	+++			
Sulfanilamida: 3,6g	+++			
5,0g	++			
Sulfacetamida	++			
Sulfapiridina (4,0g)	+++	+++		
Sulfametoxipiridazina (Kynex, 2,0g)	++			
Salicilazosulfapiridina (Azulfidina, 6,8g)	+++			
Tiazolsulfona	++			
Trinitrotolueno				+++
Fenilhidrazina *30mg	++			
90mg	++++			
Neosalvarsan (600mg)			++	
Feijão fava				+++
Drogas que não apresentam hemólise clinicamente significativa sob condições normais (por exemplo na ausência de infecções), mas são agentes hemolíticos Em alguns casos.	Evidências Experimentais		Evidências Clínicas	
Anilina (30mg)	0			
Paraminofenol (100mg)	0			
Parahidroxietanilida (3,6g)	0			
Fenacetina (3m6g)	+			
Ácido paraminobenzoico (8,0g)	0			
Ácido acetilsalicílico (A.A.S.): 3,6g	0			
4 a 12g	- +			Discutido
Pronestil (3,0g)	0			
Difenildidramina (300g)	0			
Tripelenamina (300mg)	0			
Antistina (400mg)	0			
Benemid (1,0g)	0			
Sulfadiazina	0	0		++
Sulfamezarina (5,0g)	0			
Sulfisoxalona (Gantrisin): (8,0g)	++			
(6,0g)	0			
Sulfatiazola (5,0g)	0			
Sulfoxona (300mg)	+			
Cloranfenicol: (1,0g)			+	++
(2,0g)	0			+++ - nitrito
Nitrito	+			+++
Azul de metileno (390mg)	+			
Ácido ascorbico (1.500mg)	+			
Dimercaprol (BAL)	+			
Quinina (2,0g)	0			
Cloroquina (300mg)	- +			
Quinacrina (100mg)	- +			
Daraprin	0			
Vitamina K1 (1,0g)	0 (em recém-nascidos)			
A severidade da hemólise é referida como: 0, - +, +, ++, +++, +++++, numa escala de nenhuma hemólise até hemólise muito severa.				

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMSTRONG, M.; DALY, A.K.; BLENNERHASSETT, R.; FERRIER, N.; IDLE, J.R. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. *BR. J. PSYCHIATRY*, 170(JAN): 23-6, 1997;
2. BAUMANN, P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *INT. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.*, 11(1): 5-11, 1996;
3. BAUMANN, P.; NIL, R.; SOUCHE, A.; MONTALDI, S.; BAETTIG, D.; LAMBERT, S.; UEHLINGER, C.; KASAS, A.; AMEY, M.; JONZIER-PEREY, M. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.* 16(4): 307-14, 1996;
4. BERTILSSON, L.; DAHL, M.-L.; TYBRING, G. Pharmacogenetics of antidepressants: Clinical aspects. *ACTA PSYCHIATR. SCAND. SUPPL.*, 96(391): 14-21, 1997;
5. BLARDI, P. Pharmacogenetics: Pharmacokinetics and clinical implications. *RECENTI PROG. MED.*, 88(1): 46-55, 1997;
6. BLUM, K.; BRAVERMAN, E.R.; DINARDO, M.J.; WOOD, R.C.; SHERIDAN, P.J. Prolonged P300 latency in a neuropsychiatric population with the D2 dopamine receptor A1 allele. *PHARMACOGENETICS*, 4(6): 313-22, 1994;
7. BLUM, K.; SHERIDAN, P.J.; WOOD, R.C.; BRAVERMAN, E.R.; CHEN, T.J.H.; COMINGS, D.E. Dopamine D2 receptor gene variants: Association and linkage studies in impulsive-addictive-compulsive behaviour. *PHARMACOGENETICS*, 5(3): 121-41, 1995;
8. BONIN, B.; BERTSCHY, G.; BAUMANN, P.; FRANCOIS, T.; VANDEL, P.; VANDEL, S.; SECHTER, D.; BIZOUARD, P. Fluoxétine et antidépresseurs tricycliques: tolérance clinique à court terme de l'association. *ENCEPHALE*, 22(3): 221-7, 1996;
9. BOUCHEZ, J.; DUMUR, V.; LHERMITTE, M.; GOUEMAND, M. Genotypes of cytochrome P450 and clinical response to clomipramine in patients with major depression. *EUR. PSYCHIATRY*, 10(8): 410-2, 1995;
10. BREYER-PFAFF, U.; PFANDL, B.; NILL, K.; NUSSER, E.; MONNEY, C.; JONZIER-PEREY, M.; BAETTIG, D.; BAUMANN, P. Enantioselective amitriptyline metabolism in patients phenotyped for two cytochrome P450 isozymes. *CLIN. PHARMACOL. THER.*, 52(4): 350-8, 1992;
11. BRUGUEROLE, B. Chronopharmacokinetics. Current status. *Clin. Pharmacokinet.* 1998;35(2)83-84 (review);
12. CARSON, S.W. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with polypharmacotherapy of treatment-resistant affective and obsessive-compulsive disorders. *PSYCHOPHARMACOL. BULL.*, 32(4): 555-68, 1996;
13. CIPOLLA-NETO, J.; MARQUES, N.; MENNA-BARRETO (eds). Introdução ao estudo da cronobiologia. Cone Editora. São Paulo, 1988;
14. COHEN, L.J.; DEVANE, C.L. Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *ANN. PHARMACOTHER.*, 30(12): 1471-80, 1996;
15. COMINGS, D.E.; GADE, R.; MUHLEMAN, D.; CHIU, C.; WU, S.; TO, M.; SPENCE, M.; DIETZ, G.; WINN-DEEN, E.; ROSENTHAL, R.J.; LESIEUR, H.R.; RUGLE, L.; SVERD, J.; FERRY, L.; JOHNSON, J.P.; MACMURRAY, J.P. Exon and intron variants in the human tryptophan 2,3-dioxygenase gene: Potential association with Tourette syndrome substance abuse and other disorders. *PHARMACOGENETICS*, 6(4): 307-18, 1996;
16. COON, H.; SOBELL, J.; HESTON, L.; SOMMER, S.; HOFF, M.; HOLIK, J.; UMAR, F.; ROBERTSON, M.; REIMHERR, F.; WENDER, P.; VEST, K.; MYLES-WORSLEY, M.; GERSHON, E.S.; DELISI, L.E.; SHIELDS, G.; DALE, P.W.; POLLOI, A.; WALDO, M.; BYERLEY, W.; e col. Search for mutations in the β -1GABA_A receptor subunit gene in patients with schizophrenia. *AM. J. MED. GENET.*, 54(1): 12-20, 1994;

17. CRABBE, J.C.; BELKNAP, J.K.; BUCK, K.J. Genetic animal models of alcohol and drug abuse. *SCIENCE*, 264(5166): 1715-23, 1994;
18. DALEN, P.; ALVAN, G.; WAKELKAMP, M.; OLSEN, H. Formation of meprobamate from carisoprodol is catalysed by CYP2C19. *PHARMACOGENETICS*, 6(5): 387-94, 1996;
19. DE MENDONÇA, J.M. Predisposição hereditária ao abuso de drogas. *INF. PSIQUIATR.*, 15(1): 3-6, 1996;
20. DEVANE, C.L.; NEMEROFF, C.B.; MONTANO, C.B. Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. *J. CLIN. PSYCHIATRY*, 55(12): 38-45, 1994;
21. ELLENBROEK, B.A.; GEYER, M.A.; COOLS, A.R. The behavior of APO-SUS rats in animal models with construct validity for schizophrenia. *J. NEUROSCI.*, 15(11): 7604-11, 1995;
22. FARLOW, M.R. Alzheimer's disease: Clinical implications of the apolipoprotein E genotype. *NEUROLOGY*, 48(5): 30-4, 1997;
23. FERRY, L.; COMINGS, D.E.; BRADSHAW-ROBINSON, S.; BURCHETTE, R.; MUHLEMAN, D.; CHIU, C. The dopamine D-2 receptor (DRD2) gene: A genetic risk factor in smoking. *PHARMACOGENETICS*, 6(1): 73-9, 1996;
24. FINCKH, U.; ROMMELSPACHER, H.; KUHN, S.; DUFEU, P.; OTTO, G.; HEINZ, A.; DETTLING, M.; GIRALDO-VELASQUEZ, M.; PELZ, J.; GRAF, K.-J.; HARMS, H.; SANDER, T.; SCHMIDT, L.G.; ROLFS, A. Influence of the dopamine D2 receptor (DRD2) genotype on neuroadaptive effects of alcohol and the clinical outcome of alcoholism. *PHARMACOGENETICS*, 7(4): 271-81, 1997;
25. FRACKIEWICZ, E.J.; SRAMEK, J.J.; HERRERA, J.M.; KURTZ, N.M.; CUTLER, N.R. Ethnicity and antipsychotic response. *ANN. PHARMACOTHER.*, 31(11): 1360-9, 1997;
26. FURH, U.; ROST, K.L.; ENGELHARDT, R.; SACHS, M.; LIERMANN, D.; BELLOC, C.; BEAUNE, P.; JANEZIC, S.; GRANT, D.; MEYER, U.A.; STAIB, A.H. Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations. *PHARMACOGENETICS*, 6(2): 159-76, 1996;
27. GOLDSTEIN, J.A.; DE MORAIS, S.M.F. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *PHARMACOGENETICS*, 4(6): 285-99, 1994;
28. HAERTTER, S.; KOEHLER, D.; FUCHS, K.; SIEGHART, W.; HIEMKE, C. CYP2D6 genotype and phenotyping by determination of dextromethorphan and metabolites in serum of healthy controls and of patients under psychotropic medication. *PHARMACOGENETICS*, 7(6): 453-61, 1997;
29. HUDZIAK J.J.; GELLER B. Interethnic psychopharmacologic research in children and adolescents. *PSYCHOPHARMACOL. BULL.*, 32(2): 259-63, 1996;
30. KOHN, Y.; EBSTEIN, R.P.; HERESCO-LEVY, U.; SHAPIRA, B.; NEMANOV, L.; GRITSENKO, I.; AVNON, M.; LERER, B. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: Relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *EUR. NEUROPSYCHOPHARMACOL.*, 7(1): 39-43, 1997;
31. KOYAMA, E.; KIKUCHI, Y.; ECHIZEN, H.; CHIBA, K.; ISHIZAKI, T. Simultaneous high-performance liquid chromatography-electrochemical detection determination of imipramine, desipramine, their 2-hydroxylated metabolites, and imipramine N-oxide in human plasma and urine: Preliminary application to oxidation pharmacogenetics. *THER. DRUG MONIT.*, 15(3): 224-35, 1993;
32. KOYAMA, E.; TANAKA, T.; CHIBA, K.; KAWAKATSU, S.; MORINOBU, S.; TOTSUKA, S.; ISHIZAKI, T. Steady-state plasma concentrations of imipramine and desipramine in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation status Japanese depressive patients. *J. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.*, 16(4): 286-93, 1996;
33. LACHMAN, H.M.; PAPOLOS, D.F.; SAITO, T.; YU, Y.-M.; SZUMLANSKI, C.L.; WEINSHILBOUM, R.M. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to

- neuropsychiatric disorders. *PHARMACOGENETICS*, 6(3): 243-50, 1996;
34. LANGNER, B. & LEMMER, B. Circadian changes in the pharmacokinetics and cardiovascular effects of oral propranolol in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 33(6):619-24;
 35. LEEDER, J.S.; KEARNS, G.L. Pharmacogenetics in pediatrics: Implications for practice. *PEDIATR. CLIN. NORTH AM.*, 44(1): 55-77, 1997;
 36. LEMMER, B (ed). Chronopharmacological, vol.3, New York and Basel, 1989;
 37. LEMMER, B. Chronopharmacological aspects of PK/PD modeling. *Int. J. Clin Pharmacol Ther.* 1997; 35(10):458-64. (review);
 38. LEMMER, B.; NOLD, G.; BEHNE, S.; KAISER, R. Chronopharmacokinetics and cardiovascular effects of nifedipine. *Chronobiol Int.* 1991; 8(6): 485-94;
 39. LI, T.; VALLADA, H.; CURTIS, D.; ARRANZ, M.; XU, K.; CAI, G.; DENG, H.; LIU, J.; MURRAY, R.; LIU, X.; COLLIER, D.A. Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism: Frequency analysis in Han Chinese subjects and allelic association of the low activity allele with bipolar affective disorder. *PHARMACOGENETICS*, 7(5): 349-53, 1997;
 40. LIN, K.-M.; ANDERSON, D.; POLAND, R.E. Ethnicity and psychopharmacology: Bridging the gap. *PSYCHIATR. CLIN. NORTH AM.*, 18(3): 635-47, 1995;
 41. LIN, K.-M.; POLAND, R.E.; SMITH, M.W.; STRICKLAND, T.L.; MENDOZA, R. Pharmacokinetic and other related factors affecting psychotropic responses in Asians. *PSYCHOPHARMACOL. BULL.*, 27(4): 427-39, 1991;
 42. LIN, K.-M.; POLAND, R.E.; WAN, Y.-J.Y.; SMITH, M.W.; LESSER, I.M. The evolving science of pharmacogenetics: Clinical and ethnic perspectives. *PSYCHOPHARMACOL. BULL.*, 32(2): 205-17, 1996;
 43. LIU, T.-Y.; CHI, C.-W.; YANG, J.-C.; CHEUNG, S.-C.; LIU, H.-C. Debrisoquine metabolism in Chinese patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *MOL. CHEM. NEUROPATHOL.*, 17(1): 31-7, 1992;
 44. LLERENA, A.; ALM, C.; DAHL, M.-L.; EKQVIST, B.; BERTILSSON, L. Haloperidol disposition is dependent on debrisoquine hydroxylation phenotype. *THER. DRUG MONIT.*, 14(2): 92-7, 1992;
 45. MARCONDES, E.; MANISSADJIAN, A. *TERAPÊUTICA PEDIÁTRICA* -78, São Paulo, Sarvier, 1978, pp. 21-22;
 46. MASIMIREMBWA, C.M.; HASLER, J.A. Genetic polymorphism of drug metabolising enzymes in African populations: Implications for the use of neuroleptics and antidepressants. *BRAIN RES. BULL.*, 44(5): 561-71, 1997;
 47. MINERS, J.O.; MACKENZIE, P.I. Drug glucuronidation in humans. *PHARMACOL. THER.*, 51(3): 347-69, 1991;
 48. MONTASTRUC, J.L.; SENARD, J.M.; LAPEYRE-MESTRE, M. Some pharmacological comments on the recently marketed antidepressant drugs. *THERAPIE*, 52(2): 143-9, 1997;
 49. MURRU, S.; PANI, L.; PODDIE, D.; GESSA, G.; CAO, A.; PIRASTU, M. Rat tyrosine hydroxylase gene polymorphisms. *MOL. BRAIN RES.*, 45(2): 345-8, 1997;
 50. MUSA, M.N.; MIESCKE, K.J. Pharmacogenetics of desipramine metabolism. *INT. J. CLIN. PHARMACOL. THER.*, 32(3): 126-30, 1994;
 51. NAGAYAMA, H. Chronopharmacology of psychotropic drugs: circadian rhythms in drug effects and its implications to rhythms in the brain. *Pharmacol Ther.* 1993; 59(1):31-54. (review);
 52. O'REILLY, R.L.; BOGUE, L.; SINGH, S.M. Pharmacogenetic response to antidepressants in a multigase family with affective disorder. *BIOL. PSYCHIATRY*, 36(7): 467-71, 1994;
 53. OSKI, F.A., and Komazawa, M.: Metabolism of the erythrocytes of the newborn infant. *Sem. Hemat.* 12:49, 1975;
 54. OSKI, F.A., AND Smith, C.: Red cell metabolism in the premature infant. III. Apparent

- inappropriate glucose consumption for cell age. *Pediatrics* 41:473, 1968;
55. OSKI, F.A.: Red cell metabolism in the premature infant. II. The pentose phosphate pathway. *Pediatrics*, 39:689, 1967;
 56. OSKI, F.A.; Nathan, D.G.; Sidel, V.W.; et al.: The common metabolic pathway to red cell death in hemolytic anemias (abstract). *J. Pediatr.* 65:1074, 1964;
 57. PATEL, M.; TANG, B.K.; GRANT, D.M.; KALOW, W. Interindividual variability in the glucuronidation of (S) oxazepam contrasted with that of (R) oxazepam. *PHARMACOGENETICS*, 5(5): 287-97, 1995;
 58. PIRMOHAMED, M.; KITTINGHAM, N.R.; PARK, B.K. Idiosyncratic reactions to antidepressants: A review of the possible mechanisms and predisposing factors. *PHARMACOL. THER.*, 53(1): 105-25, 1992;
 59. POLLOCK, B. Clinical relevance of pharmacogenetic variations for geriatric psychopharmacology. *DRUG INF. J.*, 30(3): 669-74, 1996;
 60. RISBY, E.D. Ethnic considerations in the pharmacotherapy of mood disorders. *PSYCHOPHARMACOL. BULL.*, 32(2): 231-4, 1996;
 61. SAMYN, B. Genetic polymorphism and tricyclic antidepressants metabolism. *ENCEPHALE*, 18(6): 661-4, 1992;
 62. SCHORK, N.J.; WEDER, A.B. The use of genetic information in large-scale clinical trials: Applications to Alzheimer research. *ALZHEIMER DIS. ASSOC. DISORD.*, 10(1): 22-6, 1996;
 63. SCHUTZ, H.; WEILER, G. Problems in establishing threshold values for 'driving under the influence' of centrally acting compounds from the pharmacokinetic and pharmacodynamic view. *BLUTALKOHOL*, 30(3): 137-57, 1993;
 64. SHAPPELL, A.S., et al. Chronopharmacokinetics and chronopharmacodynamics of dextromethamphetamine in man. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36(11):1151-63;
 65. SJOHOLT, G.; MOLVEN, A.; LOVLIE, R.; WILCOX, A.; SIKELA, J.M.; STEEN, V.M. Genomic structure and chromosomal localization of a human myo-inositol monophosphatase gene (IMPA). *GENOMICS*, 45(1): 113-22, 1997;
 66. SMITH, M.W.; MENDOZA, R.P. Ethnicity and pharmacogenetics. *MT. SINAI J. MED.*, 63(5-6): 285-90, 1996;
 67. SMITH, M.W.; POLAND, R.E.; LIN, K.M.; STRICKLAND, T.L.; MENDOZA, R. Ethnic psychopharmacology the hispanic and native american perspective. *PSYCHOPHARMACOLOGY BULLETIN*, 27(4): 449-61, 1991;
 68. THOMPSON, J.; FERRIER, I.N.; PERRY, R.H.; LLOYD, S.; THOMAS, N.; SINGLETON, A.; PIGGOTT, M.; MORRIS, C.M.; PERRY, E.K.; COURT, J.A. D2 dopamine receptor gene (DRD2) Taq1 A polymorphism: Reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *PHARMACOGENETICS*, 7(6): 479-84, 1997;
 69. THOMPSON, M.W. GENÉTICA MÉDICA, Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1993, pp. 202-7;
 70. TOLEDO-FILHO, S.A.; DE MELLO, J.T.C. Farmacogenética. In: FARMACOLOGIA INTEGRADA VOL. I - PRINCÍPIOS BÁSICOS. Eds. VALLE, L.B.S.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; DE LUCIA, R.; OGA, S. Rio de Janeiro/ São Paulo, Atheneu, 1988, pp. 407-20;
 71. TRELUYER, J.-M.; GUERET, G.; CHERON, G.; SONNIER, M.; CRESTEIL, T. Developmental expression of CYP2C and CYP2C-dependent activities in the human liver: In-vivo/in-vitro correlation and inducibility. *PHARMACOGENETICS*, 7(6): 441-52, 1997;
 72. TU, J.B. Psychopharmacogenetic basis of medication-induced movement disorders. *INT. CLIN. PSYCHOPHARMACOL.*, 12(1): 1-12, 1997;
 73. TU, J.-B. Theory and practice of psychopharmacogenetics. *AM. J. MED. GENET.*, 54(4): 391-7, 1994;
 74. TU, J.-B.; HARTRIDGE, C.; IZAWA, J. Psychopharmacogenetic aspects of Prader-Willi syndrome. *J. AM. ACAD. CHILD ADOLESC. PSYCHIATRY*, 31(6): 1137-40, 1992;

75. TYNDALE, R.F.; DROLL, K.P.; SELLERS, E.M. Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *PHARMACOGENETICS*, 7(5): 375-9, 1997;
76. VANDEL, S.; BERTSCHY, G.; BAUMANN, P.; BOUQUET, S.; BONIN, B.; FRANCOIS, T.; SECHTER, D.; BIZOUARD, P. Fluvoxamine and fluoxetine: Interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *PHARMACOL. RES.*, 31(6): 347-53, 1995;
77. WAN, J.; XIA, H.; HE, N.; LU, Y.-Q.; ZHOU, H.-H. The elimination of diazepam in Chinese subjects is dependent on the mephenytoin oxidation phenotype. *BR. J. CLIN. PHARMACOL.*, 42(4): 471-4, 1996;
78. YASUI, N.; TYBRING, G.; OTANI, K.; MIHARA, K.; SUZUKI, A.; SVENSSON, J.-O.; KANEKO, S. Effects of thioridazine, an inhibitor of CYP2D6, on the steady-state plasma concentrations of the enantiomers of mianserin and its active metabolite, desmethylnianserin, in depressed Japanese patients. *PHARMACOGENETICS*, 7(5): 369-74, 1997;
79. YASUMORI, T.; NAGATA, K.; YANG, S.K.; CHEN, L.-S.; MURAYAMA, N.; YAMAZOE, Y.; KATO, R. Cytochrome P450 mediated metabolism of diazepam in human and rat: Involvement of human CYP2C in N-demethylation in the substrate concentration-dependent manner. *PHARMACOGENETICS*, 3(6): 291-301, 1993;
- YASUMORI, T.; QING-HUA, L.; YAMAZOE, Y.; UEDA, M.; TSUZUKI, T.; KATO, R. Lack of low K(m) diazepam N-demethylase in livers of poor metabolizers for S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *PHARMACOGENETICS*, 4(6): 323-31, 1994.