

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÉUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

A contribuição da Farmacogenética para a área de Farmacovigilância no Brasil

Nataly Nataska Wasicovichi

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientador(a):
Profa. Dra. Rosario Dominguez Crespo
Hirata

São Paulo

2019

01/05/2019 *Nataly Nataska Wasicovichi*

Data e assinatura do aluno(a)

01/05/2019 *Rosario D.C. Hirata*

Data e assinatura do orientador(a)

A contribuição da Farmacogenética para a área de Farmacovigilância no Brasil

Nataly Nataska Wasicovichi, Rosario Dominguez Crespo Hirata

Department of Clinical and Toxicological Analysis, School of Pharmaceutical Sciences,
University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

Corresponding Author:

Rosario D. C. Hirata

Department of Clinical and Toxicological Analyses,

School of Pharmaceutical Sciences,

University of Sao Paulo

Av. Prof. Lineu Prestes, 580 B-17

05508-000 São Paulo, SP, Brazil

Tel.: +55-11-30913660

E-mail: rosariohirata@usp.br

Resumo

Introdução: A farmacogenética estuda a influencia de polimorfismos genéticos sobre a resposta farmacológica, incluindo a eficácia e a segurança de medicamentos. A farmacovigilância detecta, avalia, comprehende e previne problemas relacionados a medicamentos, incluindo eventos adversos. A integração destas ciências contribui para a indicação da farmacoterapia mais adequada e a prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM).

Objetivo: Elaborar uma revisão sobre estudos brasileiros que avaliaram fatores farmacogenéticos relacionados com RAM e as recomendações de agências regulatórias nacionais e internacionais.

Métodos: Foram selecionados artigos científicos completos publicados de 2000 a 2018, em inglês, português e espanhol, utilizando os descritores: *pharmacogenetics, pharmacogenomics, pharmacovigilance, genetic polymorphism, biomarker, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse event, adverse effect e adverse drug reaction*. A estratégia PICO e a diretriz PRISMA foram utilizadas para coleta e análise de dados, respectivamente. Recomendações e diretrizes de agencias regulatórias nacionais e internacionais sobre farmacogenética também foram obtidas.

Resultados: Foram analisados 36 artigos completos dos 1477 encontrados. Sendo 6 artigos de terapia de infecções virais; 8 de terapia de infecções bacterianas; 4 de terapia de neoplasias e onco-hematológicas; 9 sobre terapia de doenças neurológicas e psiquiátricas; 4 sobre terapia de doenças cardiovasculares; 3 sobre terapia de transplante; 1 sobre terapia de doença inflamatória intestinal; e 1 de terapia de doenças não especificadas.

Conclusão: Realizou-se uma revisão de estudos brasileiros sobre polimorfismos associados à RAM induzida pelo uso de fármacos. Identificou-se as diretrizes regulatórias de diferentes agências, apesar de algumas limitações por falta de resposta de algumas.

Com este estudo, avançamos no caminho de “traduzir as informações genéticas em evidências clínicas úteis”, como cita o Food and Drug Administration (FDA).

Palavras-chave: farmacovigilância, farmacogenética, reação adversa a medicamentos, segurança de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Os estudos farmacogenéticos são importantes na área de Farmacovigilância, pois possibilitam identificar os fatores genéticos relacionados com eventos adversos. Esse conhecimento é fundamental para estabelecer consensos e diretrizes que auxiliem a prática farmacoterapêutica e reduzam os riscos à saúde dos pacientes, assim como estabelecer normas e critérios por agências regulatórias para o uso racional e seguro de medicamentos.

É de interesse conhecer os estudos brasileiros sobre a aplicação da farmacogenética na área de farmacovigilância e avaliar as recomendações de agências regulatórias nacionais e internacionais.

Esta revisão teve por objetivo pesquisar estudos brasileiros que avaliaram fatores farmacogenéticos relacionados com reações adversas a medicamentos (RAM) e as recomendações de agências regulatórias nacionais e internacionais.

FARMACOVIGILANCIA

A farmacovigilância é a ciência e as atividades de detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados a medicamentos (ARONSON, 2012; SAKE *et al.*, 2015). Tendo em vista a importância desta ciência, o Brasil inicia a instalação de um Sistema Nacional de Farmacovigilância em 1999, com a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e, em 2001, ao instituir o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), o qual tem como missão montar o fluxo nacional de notificações de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), o Brasil passa a fazer parte do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (OMS), como o 62º membro oficial, o qual é coordenado pelo Uppsala Monitoring Centre (UMC), na Suécia, através da rede de Farmacovigilância em todo mundo com mais de 140 países participantes (MENDES *et al.*, 2008). Entretanto, o estudo de uma revisão brasileira avaliou que em 2013 a taxa de notificação de eventos adversos a medicamentos (EAM) foi de 36 notificações/1 milhão de habitantes, o que é inferior à meta sugerida na literatura internacional de 300 notificações/1 milhão de habitantes. Além disso, também, apontou para a falta de legislação que oficialize o sistema e determine suas finalidades (MOTA *et al.*, 2018).

Em 2016, a ANVISA se tornou membro do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), instituição que discute aspectos técnicos e científicos para o registro de medicamentos e desenvolvimento de guias. Assim, a autoridade brasileira poderá indicar

especialistas para o desenvolvimento e aprovação de guias e alinhar a legislação brasileira sobre medicamentos às práticas internacionais, dentre eles, o guia E15 - Definições em Farmacogenética/Farmacogenômica, um dos documentos que a agência brasileira precisará incorporar a suas atividades.

FARMACOGENÉTICA

A farmacogenética estuda a influencia de polimorfismos genéticos sobre a resposta farmacológica, incluindo a eficácia e a segurança de medicamentos (PIRMOHAMED, 2001). Polimorfismos genéticos são propostos como biomarcadores de resposta a medicamentos, principalmente os que ocorrem em genes envolvidos na farmacocinética (PK) (enzimas metabolizadoras e transportadores de membrana) e na farmacodinâmica (PD) (alvos terapêuticos: ligações a receptores, inibição de enzimas, entre outros) (COHEN, 2008).

No Brasil, uma revisão descreveu a influencia de polimorfismos em genes de enzimas metabolizadoras de fase 1 (famílias CYP1, CYP2 e CYP3) e de fase 2 (TPMT, NAT2, GSTs e UGTs) na resposta terapêutica, em estudos de coorte brasileiros (CERDA *et al.*, 2014). Os autores relataram que devido à diversidade étnica de nossa população, alguns marcadores farmacogenéticos tem frequências diferentes de outras populações. Portanto as recomendações terapêuticas para populações bem definidas podem não ser aplicadas à nossa população.

É conhecido que a resposta farmacológica tem variabilidade interindividual. Uma grande parcela da população responde ao tratamento, mas há indivíduos que tem resposta parcial, outros não respondem ao tratamento farmacológico, ou apresentam RAM graves (METZGER *et al.*, 2006). Essa variabilidade se deve a diversos fatores como idade, gênero, estilo de vida, tabagismo, etilismo, o uso de drogas, prática de exercícios físicos, gravidez, doenças, interações medicamentosas e fatores genéticos sendo estes responsáveis por cerca de 20 a 95% da variabilidade na farmacocinética e nos efeitos dos medicamentos (KERB, 2006; MUSSHOFF *et al.*, 2010).

O padrão de resposta farmacológica pode ser atribuído ao tipo de variabilidade genética observada, que pode ser dividida em três categorias: (i) Monogênica: polimorfismos em um gene que são associadas a algumas RAM graves idiossincráticas; (ii) Oligogênica: polimorfismos em poucos genes que tem grande influência sobre a resposta a medicamentos; (iii) Poligênica e multifatorial: polimorfismos em vários genes e interação com fatores ambientais que influenciam a resposta terapêutica (MIRSADEGHI, LARIJANI, 2017). Há também as alterações de genes de enzimas metabolizadoras que podem resultar em fenótipos

de metabolismo ultrarrápido (UM), extenso/rápido (EM), intermediário (IM) e lento (PM). Os indivíduos UM apresentam maior atividade da enzima metabolizadora devido à duplicação do gene ou ao aumento de sua expressão. Os indivíduos IM e PM apresentam menor taxa de metabolização devido à presença de polimorfismo genético que modifica a conformação da enzima afetando sua funcionalidade, ou mesmo a deleção completa do gene (INGELMAN-SUNDBERG, 2007).

Para a aplicação da farmacogenética na medicina personalizada, há como propósito: oferecer a dose mais adequada ao maximizar a eficácia terapêutica e minimizar a toxicidade de cada paciente individualmente (DICKMANN, WARE, 2016; ZHANG, NEBERT, 2017); agregá-la ao desenvolvimento e descobrimento de novas moléculas; e obter biomarcadores nas rotulagens de medicamentos (DICKMANN, WARE, 2016). Ainda que existam desafios para implementar testes laboratoriais à prática clínica, estima-se uma diminuição de até 30% do risco de hospitalizações, caso estes testes genéticos sejam realizados quanto à resposta ao uso de fármacos (DICKMANN, WARE, 2016; VENTOLA, 2013).

ESTRATÉGIA DE COLETA E ANALISE DOS DADOS

Foram selecionados 1447 artigos científicos completos publicados em português, inglês ou espanhol, de 2000 a 2018, acessados na base de dado MEDLINE®. Para a pesquisa foram utilizados os descritores: *pharmacogenetics, pharmacogenomics, pharmacovigilance, genetic polymorphism, biomarker, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse event, adverse effect e adverse drug reaction*. Foram excluídos resumos, cartas ao editor, artigos de revisão, duplicados, sem acesso ao texto completo, ou sem informação relevante para o trabalho (n=1411).

Para seleção dos estudos e coleta de dados foi utilizada a estratégia PICO que inclui aspectos dos pacientes (P), intervenção (I), comparação (C), desfechos (O: outcomes) e tipos de estudo (METHLEY *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2007). Os resultados foram analisados, interpretados e relatados utilizando a diretriz PRISMA (MOHER *et al.*, 2015).

Também foram analisadas as recomendações e diretrizes sobre farmacogenética de agências regulatórias (ANVISA-Brasil, FDA-EUA, EMA-Europa, MHRA-Reino Unido, PMDA-Japão, NMPA(CFDA)-China).

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE INFECÇÕES VIRAIS

HIV/AIDS

A terapia antirretroviral (TAR/ART) é composta pela combinação de três medicamentos antirretrovirais cuja função é impedir a conclusão do ciclo viral por meio das proteínas do HIV-1, são eles: azidotimidina/zidovudina (AZT), análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa (ITRN/NRTI) cujo papel é bloquear a síntese do material gênico viral por inibição da duplicação da cadeia de DNA; outro ITRN e um inibidor de protease. Os ITRN estão relacionados com reações adversas de deficiência metabólica, como dislipidemia e lipodistrofia; AZT está especificamente associada com eventos adversos gastrointestinais, náusea, distensão abdominal, e diarreia que pode ser temporária ou persistente; sistêmicos, como febre; e menos comuns são anemia e hipersensibilidade (COELHO *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2014); enquanto didanosina e lamivudina estão relacionados à lesão renal (DA ROCHA *et al.*, 2015).

A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) se baseia nos inibidores de protease (IP-HAART) e nos inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNN-HAART). Dentre os efeitos adversos desta terapia temos: efeitos no sistema nervoso central (SNC), síndromes metabólicas, como diabetes mellitus, dislipidemia, hipertensão e doenças vasculares; e doença crônica renal e toxicidade renal (MÜLLER *et al.*, 2017; DA ROCHA *et al.*, 2015). O efavirenz (EFV) é um inibidor de transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN/NNRTI) e seus efeitos adversos são sonhos anormais, pesadelos, sonolência, ansiedade, depressão, tontura, dor de cabeça, concentração reduzida, incapacidade de se concentrar, vertigem e redução da qualidade do sono (MÜLLER *et al.*, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2014). Para os inibidores de protease, indinavir, atazanavir e amprenavir, é descrito a associação quanto à lesão renal (DA ROCHA *et al.*, 2015).

Nesta revisão, foram encontrados quatro estudos que avaliaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por terapia antirretroviral, em pacientes com infecção pelo HIV ou portadores de AIDS (**Tabela I**).

Um dos estudos avaliou a relação de variantes em genes de farmacocinética (*ABCB1*, *ABCC2*, *ABCC4*, *SLC22A6*, e *SLC22A11*) com nefrotoxicidade induzida por terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), em pacientes infectados pelo HIV (DA ROCHA *et al.*, 2015). Os portadores do alelo T do polimorfismo *ABCC2* rs717620 (-24C>T)

apresentaram menor taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) ($p=0.040$). Além disso, a análise multivariada desse estudo mostrou que o alelo *ABCC2* -24T e o tempo de tratamento de uso de tenofovir e do uso de atazanavir/ritonavir foram preditores de TFGe baixo. De acordo com o estudo, esta informação destoa de outros estudos que identificaram que o alelo C no gene *ABCC2* poderia aumentar os riscos de uma disfunção tubular renal (RODRIGUEZ-NOVOA *et al.*, 2009; NISHIJIMA *et al.*, 2012).

Outro estudo avaliou a influencia do polimorfismo *CYP2B6* 516G>T no desenvolvimento de RAM no sistema nervoso central (SNC), em pacientes infectados pelo HIV, tratados com terapia antirretroviral contendo efavirenz (EFV) (MÜLLER *et al.*, 2017). O estudo não identificou associação significante desse polimorfismo com efeitos neuropsiquiátricos do EFV, tais como dor de cabeça, tontura, insônia, sonolência e dificuldade de concentração, induzidas por EFV. Entretanto, os autores comentaram que outros estudos apontam que o polimorfismo *CYP2B6* 516G>T pode aumentar o risco RAM do SNC em usuários de EFV. Essa variante está associada com aumento da concentração plasmática do fármaco e, expor os portadores aos efeitos neuropsiquiátricos do EFV.

Dois outros estudos exploraram a associação de polimorfismos nos genes *IL10* e *ITPA* com outros RAM relacionados com a terapia antirretroviral, em pacientes infectados pelo HIV. Um estudo abordou o polimorfismo, na região promotora -1082G>A, do *IL10* e identificou associação com o aparecimento de alergia cutânea com uso de terapia antirretroviral ($OR=3.03$; 95% CI=1.29-7.11, $p=0.009$). Os autores comentaram que a probabilidade de apresentar reação alérgica é 3,625 vezes maior em portadores do genótipo AA, mas este risco foi independente da exposição ao EFV (RODRIGUES *et al.*, 2014). Logo, existem outros fatores que precisam ser identificados e que levam ao acometimento de uma RAM. Os autores relataram estudos que sugeriram o screening do HLA-B*5701 antes de começar terapia com abacavir, a fim de reduzir os riscos de reações alérgicas a medicamentos (SAAG *et al.*, 2008; MALLAL *et al.*, 2008).

A variante *ITPA* rs1127354 também foi associada com a ocorrência de febre ($OR=7.17$, 95%CI=1.19-43.15, $p=0.032$), mas não houve associação para os demais RAM, em pacientes HIV-positivos tratados com zidovudina (AZT) (COELHO *et al.*, 2017). Um aspecto interessante do estudo foi que puderam criar um modelo hipotético para explicar o mecanismo pelo qual o gene *ITPA* modula a ocorrência de RAM durante terapia com AZT. Para a ação antirretroviral do AZT é necessário que este seja fosforilado à forma trifosfato-AZT, o qual é um substrato e inibidor da timidilato quinase, enzima que produz o difosfato de AZT (FURMAN *et al.*, 1986). Ao ocorrer tal inibição, poderia diminuir o pool de

desoxitimidina trifosfato (dTTP), já que a timidilato quinase também participa da fosforilação nucleotídeos de timidina.

Com a diminuição quantitativa de dTTP, poderia ocorrer uma estimulação, via regulação alostérica, da enzima ribonucleotídeo redutase para mudar para a síntese de difosfato de desoxicitidina (dCDP) ao invés de desoxiguanosina difosfato (FRICK *et al.*, 1988). Assim, seria possível duas consequências às células expostas a doses prolongadas de AZT em vitro: (i) aumentariam dCDP e os pools de dCTP, levando a uma maior produção de uridina pela rota de salvamento de pirimidina; e (ii) um desequilíbrio de nucleotídeos de guanosina, levando ao acúmulo de GTP e GMP. As quantidades mais altas de GMP resultariam em níveis mais altos de monofosfato de inosina (IMP) via enzima guanosina monofosfato (GMP) redutase. Os pools IMP são, então, convertidos para hipoxantina (AGARWAL *et al.*, 1995).

Por fim, o uso de AZT levaria, indiretamente, ao aumento dos níveis de IMP de uma forma parecida com um anti-metabólito, que pode ser convertido em ITP. Desde que a atividade do ITPA é diminuída, devido à variante rs1127354 em algumas pessoas, os níveis de trifosfato de inosina (ITP) se acumulariam levando à citotoxicidade (STOCCO *et al.*, 2010), que se manifesta por neutropenia e febre (STOCCO *et al.*, 2009). A ocorrência de febre pode ser explicada por uma infecção leve não diagnosticada durante o tratamento com TAR, um fenômeno já descrito durante a quimioterapia do câncer (BOW, 2013). Este novo modelo que analisa o mecanismo pelo qual o AZT impacta nos pools de nucleotídeos e como as variantes do ITPA modulam o risco de efeitos adversos relacionados ao AZT precisam de mais evidências por estudos in vitro e ensaios clínicos (COELHO *et al.*, 2017).

Hepatite C

A hepatite C crônica é uma doença infecciosa causada por vírus que afeta mais de 170 milhões de pessoal no mundo e o tratamento padrão é a combinação de interferon alfa (IFN- α) com ribavirina (RBV). Entretanto, episódios de depressão maior (IFN- α) são efeitos adversos que acometem de 30 a 40 % dos pacientes dos quais estão relacionados com desfechos graves, como comportamento suicida, interrupção da terapia e uma fraca resposta virológica. Existe uma hipótese fisiopatológica para essa depressão induzida por IFN- α . Trata-se de uma interação entre o sistema imune e o sistema nervoso central em que o IFN- α estimula a síntese e a secreção de citocinas pró-inflamatórias, que são importantes para o clearance viral na

terapia da hepatite viral C (HCV), mas que também fazem o intermédio do “comportamento da doença”, caracterizado pela perda de apetite, distúrbios do sono, fadiga, mal-estar, letargia, incapacidade de concentração e perda de interesse pelo ambiente (ASNIS *et al.*, 2003; RAISON *et al.*, 2005; QUARANTINI *et al.*, 2007). Essas características se destacam em relação aos sintomas depressivos, o que pode explicar por que os profissionais de saúde não mental podem não diagnosticar imediatamente esse efeito adverso, resultando em danos adicionais aos pacientes com HCV, incluindo depressão crônica ou recorrente.

Nesta revisão, foi encontrado um estudo que avaliou a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por terapia antiviral, em pacientes com HCV (**Tabela I**). No estudo foram avaliados três polimorfismos do *IDO* (rs3824259; rs10089084 e rs35099072) e não foi encontrada associação com depressão induzida por IFN- α (GALVÃO-DE-ALMEIDA *et al.*, 2011). Considerando que estudos em outras populações relataram associação de variantes do *IDO* com a depressão maior induzida por IFN- α , os autores comentaram que é possível que os resultados do estudo brasileiro sejam atribuídos a outros fatores genéticos e também a fatores não genéticos como as citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-28B que podem estimular a expressão do gene *IDO* e de outros mediadores (receptor 1 de IFN- α , transportador de serotonina e receptor de serotonina-1a) e dessa forma parecem desempenhar um importante papel na vulnerabilidade da depressão induzida por IFN- α (GALVÃO-DE ALMEIDA *et al.*, 2011).

Vírus do resfriado

Nesta revisão, foi encontrado um estudo que avaliou a associação de polimorfismos no gene *IKZF1* com susceptibilidade à Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) relacionada à necrólise epidérmica tóxica (NET) por medicamentos para resfriado (**Tabela I**). No estudo de associação de genoma total (GWAS) com várias populações, não foi encontrada associação de três variantes do *IKZF1* (rs897693, rs4917014, rs4917129 e rs10276619) com NET induzida por medicamentos para resfriado ($p>0.05$), na amostra da população brasileira (UETA *et al.*, 2015). Os autores comentaram a necessidade de mais investigações e análises para elucidar a função do gene *IKZF1* na patogênese de NET na SJS induzida por medicamentos para resfriado.

Dentre as informações interessantes apresentadas nas discussões desse estudo, temos a análise com relação a particulares dos alelos HLA associados a diferentes medicamentos causadores de SJS/TEN. Estes medicamentos possuem diferentes predisposições genéticas, por exemplo, a SJS/TEN induzida por carbamazepina está associada com HLA-B*15:02, na etnia chinesa han, ou HLA-A*31:01, em japoneses e europeus; por allopurinol está associada com HLA-B*58:01, na etnia chinesa Han, em caucasianos e japoneses; e por medicamentos para resfriado, incluindo AINES, está associada com HLA-A*44:03, em indianos, brasileiros caucasianos e japoneses, ou com HLA-A*02:06, em japoneses e coreanos (UETA *et al.*, 2015).

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS

Tuberculose

A tuberculose (TB), causada por *Mycobacterium tuberculosis*, é considerada um problema de saúde pública global, no qual, cerca de 8 a 10 milhões de casos surgem anualmente e, destes, 2 a 3 milhões evoluem para óbito a cada ano (FERNANDES *et al.*, 2015).

Estudos mostram que o surgimento de cepas resistentes impacta cada vez mais no tratamento da doença. Entretanto, também devem considerar outros fatores envolvidos, as variações genéticas do hospedeiro, como polimorfismos genéticos que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, ou transportadores de membranas como uma bomba de efluxo, pois estes tem um impacto no tratamento da TB.

A terapia da TB é feita com o esquema de medicamentos anti-tuberculose (anti-TB) de isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol(E) e pirazinamida (Z), que consiste de fase intensiva de 2 meses com o esquema RHZE, seguido pela fase de manutenção de 4 meses com RH, ambas em doses fixas combinadas (DFC) e selecionadas de acordo com o peso do paciente (RABAHI *et al.*, 2017). Dentre as reações adversas mais frequentes e sérias, temos a hepatotoxicidade.

Nesta revisão, foram encontrados sete estudos que analisaram a relação de polimorfismos em genes de farmacocinética, tais como *NAT2*, *CYP2E1*, *GSTM1* e *GSTT1*,

com a hepatite induzida pela terapia antituberculose, na população brasileira (**Tabela II**). Esses genes estão envolvidos nas vias do metabolismo da isoniazida.

A isoniazida é metabolizada pela NAT2 à acetilisoniazida e esta é hidrolisada à acetilhidrazina. A acetilhidrazina é oxidada pela CYP2E1 e forma intermediários hepatotóxicos (NELSON *et al.*, 1976, TIMBRELL *et al.*, 1980), os quais podem destruir hepatócitos interferindo na homeostase celular e desencadear reações imunológicas nas quais os metabólitos reativos ligados às proteínas plasmáticas dos hepatócitos podem atuar como haptenos (LEE, 2003). A segunda via metabólica de geração de metabólitos hepatotóxicos é a hidrólise direta de isoniazida à hidrazina. Por esta via, a NAT2 converte a acetilhidrazina a diacetil-hidrazina, componente não tóxico (MITCHELL *et al.*, 1976, NELSON *et al.*, 1976, WOODWARD & TIMBRELL, 1984).

A glutationa S-transferase (GST) conjuga a glutationa com metabólitos tóxicos gerados previamente na reação da CYP2E1 (SODHI *et al.* 1996). Assim, as isoformas de GST tem papel importante de detoxificação por sequestrar os radicais livres intracelulares utilizando a glutationa como substrato. Por fim, o efeito tóxico é reduzido devido a conjugação de sulfidrilo, o que facilita na eliminação (HAYES *et al.* 2005).

Foram encontrados cinco estudos que avaliaram polimorfismos no *NAT2*, os quais relataram que acetiladores lentos apresentam maior risco de hepatotoxicidade, alterações de enzimas hepáticas ou RAM induzidas por medicamentos anti-TB (FORESTIERO *et al.*, 2013; ZAVERUCHA-DO-VALLE *et al.*, 2014; TEIXEIRA *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2013). Isso sugere que o genótipo de acetilador lento *NAT2* é um bom biomarcador para prever uma lesão hepática durante terapia anti-TB. Com relação à isoniazida, o FDA declarou que a acetilação lenta pode levar a altas concentrações do fármaco na corrente sanguínea, logo um aumento de reações tóxicas. É bem estabelecido que os acetiladores lentos são mais predispostos a terem RAM quando é prescrita a isoniazida, por outro lado há evidências de que esses indivíduos tenham uma resposta terapêutica melhor, pois foram expostos a altas concentrações de fármacos por um longo período (COHEN, 2008).

Cinco estudos investigaram variantes do *CYP2E1* na população brasileira, quatro dos quais não identificaram influencia desses polimorfismos sobre o risco de RAM (ZAVERUCHA-DO-VALLE *et al.*, 2014; TEIXEIRA *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2012; SANTOS *et al.*, 2013). Em um estudo, pacientes com o genótipo *CYP2E1*1A/*1A* apresentaram aumento de três vezes na concentração sérica de ALT, AST e bilirrubina, se comparados com os pacientes de genótipo *CYP2E1*5B* aos dois meses de tratamento anti-TB

(FORESTIERO *et al.*, 2013). Além disso, os autores observaram que a probabilidade de alterações moderadas nas enzimas hepáticas (MILE) foi sete vezes maior com o uso de inibidores de CYP2E1. Foi sugerido que os inibidores de CYP2E1 têm uma potencial interação com os medicamentos anti-TB que poderia resultar no aumento da concentração plasmática de fármacos hepatotóxicos metabolizados pelo CYP2E1 (FORESTIERO *et al.*, 2013).

Os genes *GSTM1/GSTT1* foram avaliados em quatro estudos, dois dos quais não encontraram associação com hepatotoxicidade induzida por anti-TB (TEIXEIRA *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2012; MONTEIRO *et al.*, 2012; e FORESTIERO *et al.*, 2013). Um estudo observou que o genótipo *GSTM1* não nulo (*GSTM1*I*) foi associado com maior grau de toxicidade hepática (Monteiro et al, 2012). O outro trabalho relatou associação dos genótipos *GSTM1*I/GSTT1*I* com aumento de da concentração sérica de enzimas hepáticas e bilirrubina total após 2 meses de tratamento com anti-TB (FORESTIERO *et al.*, 2013). Esses resultados indicam a necessidade de mais estudos para identificar se os genes *GSTM1/GSTT1* poderiam ser bons marcadores para hepatotoxicidade induzida por anti-TB.

Polimorfismos em genes de outras enzimas, como *CYP3A4*, *CYP3A5* e *CYP2B6*, também foram investigados na população brasileira. Variantes nos genes *CYP3A4* e *CYP3A5* não foram associadas com hepatotoxicidade induzida por terapia anti-TB (ZAVERUCHA-DO-VALLE *et al.*, 2014; FERNANDES *et al.*, 2015). Por outro lado, o polimorfismo *CYP2B6* 516 G>T e outras variáveis chave foram associadas com a hepatotoxicidade induzida por anti-TB (FERNANDES *et al.*, 2015). No estudo foi evidenciado que genótipo TT tem efeito protetor (menor risco) para RAM (OR=0,063, 95%CI=0,004-0,955, p=0,046). Os autores sugeriram que polimorfismos no *CYP2B6* podem ser bom marcadores para estudos de RAM de terapia anti-TB

Infecção Bacteriana tratada com Aminoglicosídeos

Nesta revisão, foi encontrado um estudo que avaliou a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por aminoglicosídeo, em pacientes com infecção bacteriana não especificada (**Tabela II**). Não foi encontrada associação dos genótipos nulos *GSTM1* e *GSTT1* com susceptibilidade de perda auditiva induzida por aminoglicosídeo (PALODETTO *et al.*, 2010). Os autores comentaram que estudos destes polimorfismos na população brasileira são escassos e que a GST desempenha um papel importante na defesa contra o

estresse oxidativo. Dessa forma, mais estudos são necessários para averiguar a relevância de marcadores farmacogenéticos associados com a ototoxicidade induzida por aminoglicosídeos, na nossa população.

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DAS DOENÇAS NEOPLÁSICAS E ONCO-HEMATOLOGICAS

Neste trabalho foram encontrados quatro estudos de ADR associados com o tratamento de doenças neoplásicas e onco-hematológicas, na nossa população (**Tabela III**).

Um estudo avaliou a associação de polimorfismos no gene *NAT2* com o risco de desenvolvimento de leucemia infantil (LI), em mães que fizeram uso de dipirona. O estudo evidenciou que portadoras de haplotipos *NAT2* de acetilação lenta (alelos *5, *6, *7 e *14) tiveram maior risco dos filhos desenvolverem leucemia infantil ($OR= 8.90$, $95\%CI=1.71-86.70$, $p<0.05$) que foi independente da dose de dipirona utilizada (ZANROSSO *et al.*, 2010). Este foi o primeiro estudo a sugerir uma associação significante entre alelos lento *NAT2* e o risco de aparecimento de leucemia infantil. Apesar do baixo risco relativo para LI associado à exposição materna à dipirona, o uso disseminado deste medicamento representa um alto risco para a ocorrência de tal doença. Quanto ao desenvolvimento do feto, os períodos fetal e pós-natal são os mais vulneráveis, pois nesta fase há imaturidade hepática e renal para lidar com o metabolismo de agentes carcinógenos. Como limitações do estudo, foi considerado o pequeno número amostral e informou sobre a ausência de estudos experimentais com evidências robustas de que os metabólitos de dipirona são associados à IL (ZANROSSO *et al.*, 2010).

Outro estudo avaliou a influência de variantes dos genes *GSTM1*, *GSTP1* e *GSTT1* no risco de toxicidade induzida pela quimioterapia BEACOPP, em pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) (Lorenço *et al.*, 2010). Identificou-se que o genótipo *GSTT1* nulo estava associado com o aumento do risco de toxicidade induzida por quimioterapia, dentre as quais seriam 22 casos de neutropenia grau 3 ou 4, 2 episódios de anemia grau 3, e um paciente com toxicidade hepática grau 2. No primeiro ciclo de quimioterapia em que houve toxicidade os pacientes com o gene *GSTT1* apresentaram mais toxicidade e em tempo menor ($p=0.005$, hazard ratio [HR]=0.31, 95% confidence interval [CI]: 1.38–0.71). De acordo com o estudo, esta é mais uma pesquisa inédita em que há associação entre o polimorfismo GST e um desfecho clínico em pacientes americanos com LH (LORENÇO *et al.*, 2010).

O outro estudo investigou polimorfismos nos genes *GSTP1*, *XPF* e *CASP9*, em pacientes com câncer de cabeça e pescoço tratados com quimiorradiação de cisplatina (CARRON *et al.*, 2017). Foi identificado um risco aumentado de êmese moderada a severa de 4,28; 5,00; 5,45; e 5,38 vezes; respectivamente, para os pacientes de genótipos portadores do *GSTP1* c.313AG, ou genótipo GG sozinho e combinado com *XPD* c.934GA, ou AA; ou com *XPF* c.2505TC, ou CC; e *CASP9* c.-1339AG, ou GG. O estudo explica que a cisplatina induz o vômito por meio de um dano ao DNA das células enterocromafins epiteliais do intestino o que resulta na liberação de serotonina e consequente estimulação da zona de gatilho de quimiorreceptores e centro de vômito. As células tumorais danificadas pela cisplatina são induzidas a apoptose quando não adequadamente reparada pela via NER. Dessa forma, um reparo reduzido ao dano causado pela cisplatina em células enterocromafins do intestino, associadas às variantes dos alelos *XPD* c.934G> A e *XPF* c.2505T> C SNPs, e aumento da apoptose das células danificadas, associado a alelos variantes de *GSTP1* c.313A> G e *CASP9* c.-1339A> G SNPs, pode ter influenciado a gravidade do vômito em pacientes durante a quimiorradiação (CARRON *et al.*, 2017). Essa informação que o estudo nos trás, mostra que a criação e elucidação de mecanismos pelos quais reações adversas acontecem são um importante passo no avanço de terapêuticas mais adequadas aos pacientes.

O quarto estudo investigou polimorfismos nos genes *XPC*, *XPD*, *XPF* e *ERCC1*, em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (HNSCC) tratados com quimiorradiação de cisplatina (LOPES-AGUIAR *et al.*, 2017). Foi identificado que os portadores dos genótipos *XPD* c.934AA e c.2251AC/CC tem maior de risco para ototoxicidade e nefrotoxicidade, respectivamente. O haplótipo *XPD* AA, *XPD* e haplótipo *ERCC1* ACT foram associados com o aumento de risco para nefrotoxicidade consistente. Os autores comentaram sobre a necessidade de maiores evidências que avaliem o *XPD* c.2815A>C com ototoxicidade em pacientes com HNSCC tratados com cisplatina em quimiorradiação.

De forma geral, o estudo dos polimorfismos relacionados aos eventos adversos por uso de medicamentos em pacientes com neoplasias são um grande avanço para a ciência. São estudos bastante interessantes com reações graves que precisam ser avaliadas com cautela quanto a presença de biomarcadores confiáveis, principalmente nas neoplasias que ainda precisam de muitos estudos para entendimento de mecanismos que expliquem sua ocorrência.

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE DOENÇAS NEUROLOGICAS E PSIQUIATRICAS

Na **tabela IV**, são descritos estudos de associação de polimorfismos genéticos com RAM relacionadas com medicamentos utilizados no tratamento de doenças neurológicas (epilepsia e Parkinson) e psiquiátricas (esquizofrenia e outras).

Epilepsia

Nesta revisão, foram encontrados três estudos que avaliaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por terapia anticonvulsivante para epilepsia, em pacientes com doença neurológica do tipo epilepsia.

Dois estudos avaliaram polimorfismos no gene da *CYP2C9* a fim de identificar se estavam relacionados com RAM induzidos por fenitoína (Tabela VII). Um trabalho mostrou que as variantes *CYP2C9*2* e *CYP2C9*3* não estão associadas com supercrescimento gengival e intoxicação cerebelar em pacientes com epilepsia tratados com fenitoína por três a seis meses (TWARDOWSCHY *et al.*, 2011). Por outro lado, o outro trabalho relatou associação dessas variantes com redução do volume cerebelar em epilepticos em uso de fenitoína por um ano (TWARDOWSCHY *et al.*, 2013). Entretanto as demais evidências mostram que em uso de fenitoína, há atrofia cerebelar.

Dentre os aspectos interessantes de um destes estudos foi a identificação de que nenhum trabalho anterior mostrou uma atrofia localizada e específica da substância branca cerebelar nos pacientes com baixo metabolismo de fenitoína. Entretanto, os cientistas deste estudo acreditam que os efeitos tóxicos da fenitoína são mais difusos, afetando tanto a substância cinzenta, quanto a branca. Para se obter tal constatação, o estudo aborda a necessidade de mais pesquisas que avaliem este detalhe (TWARDOWSCHY *et al.*, 2013).

O terceiro estudo investigou a associação de polimorfismos nos genes *CYP2C9*, *CYP2C19* e *CYP3A5* com a reação de hipersensibilidade induzida por anti-epiléticos. Dentre os resultados obtidos, os autores observaram que a ausência da variante *CYP3A5*3* foi associada com a tolerância aos antiepilepticos ($OR=5.28$, $95\%CI=2.09-14.84$, $p=0.0002$), sugerindo ser um fator protetor a reações de hipersensibilidade (TANNO *et al.*, 2015).

Doença de Parkinson

Nesta revisão, foram encontrados três estudos que avaliaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por medicamento levodopa, em pacientes com doença neurológica do tipo Parkinson.

O primeiro estudo envolveu os polimorfismos nos genes *ANKK1* e *DRD2*. Como resultado, foi identificado que o haplótipo *DRD2/ACNK1 TTCTA* estava associado com o aumento do risco de discinesia induzida por levodopa ($OR=1.538$, 95% CI=1.126-2.101, $p=0.007$) (RIECK *et al.*, 2012).

No segundo trabalho, foram estudados dois polimorfismos no gene *ADORA2A*, e foi encontrado que os portadores do diplótipo possuem menor risco para discinesia induzida por levodopa do que os portadores de diplotipos TC/CT e TC/TC ($p>0.05$) (RIECK *et al.*, 2015).

O terceiro trabalho avaliou três polimorfismos no gene *HOMER1* (rs4704559, rs10942891 e rs4704560) e relatou que o alelo rs4704559 G foi associado ao baixo risco para discinesia ($PR=0.615$, 95%CI=0.426-0.887, $p=0.009$) e alucinações visuais ($PR=0.515$, 95%CI= 0.295-0.899, $P=0.020$) (SCHUMACHER-SCHUH *et al.*, 2014).

Distúrbios comportamentais e mentais

Nesta revisão, foram encontrados três estudos que investigaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por medicamentos para terapia psicótica, em pacientes com distúrbios comportamentais e mentais.

Um estudo investigou a associação polimorfismos no gene *CYP1A2* com RAM induzida por medicamentos para terapia psicótica, em pacientes com esquizofrenia. Foi identificado que o genótipo *CYP1A2*1F/*1F* está associado com convulsão induzida por clozapina e nenhuma relação foi observada com as combinações dos alelos *1F e *1C (KOHLRAUSCH FB *et al.*, 2013). Os autores comentaram que o número amostral foi baixo para alguns genótipos, então, as implicações clínicas destes dados são incertas. Esta avaliação do estudo quanto ao número amostral também é válida para os demais estudos aqui apresentados.

Outro estudo investigou polimorfismos no gene *BDNF* em pacientes com em pacientes com transtorno bipolar. Foi relatado que polimorfismos nesse gene *BDNF* não estão associados com mania induzida por antidepressivos como SSRI, tricíclicos e venlafaxina (DE AGUIAR FERREIRA *et al.*, 2010). Esse foi o primeiro estudo a fazer esta avaliação, mas os

autores comentaram que a etnia (brancos) e o limitado número amostral pode ter impactado nos resultados obtidos.

O terceiro estudo investigou variantes nos genes *CYP2D6*, *DRD2*, *HTR2C*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *SCARB2*, em pacientes com distúrbios comportamentais e mentais, incluindo esquizofrenia, que foram tratados com risperidona (DOS SANTOS JÚNIOR *et al.*, 2015). Foi relatado que o alelo C do polimorfismo *HTR2C* rs6318 foi associado com alto risco de hiperprolactinemia induzida por risperidona, apenas no grupo de mulheres, porque este gene está localizado no cromossomo X. Isso nos mostra a importância de se verificar não somente a etnia, mas o sexo também como uma variável importante. Além disso, nos faz pensar na localização dos demais genes de cada estudo aqui presente e se os pesquisadores conseguiram avaliar se estariam localizados em cromossomos sexuais, X e Y. Os polimorfismos nos *CYP2D6*, *DRD2*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2* não foram associados à ocorrência de hiperprolactinemia, sendo que alguns foram estudados (*LEP*, *LEPR*, *MC4R* e *SCARB2*) por sua relação previamente descrita com obesidade e alterações metabólicas.

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Na **tabela V**, são descritos estudos de associação de polimorfismos genéticos com RAM relacionadas com medicamentos utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares.

Dislipidemia

Nesta revisão, foram encontrados dois estudos que avaliaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por estatinas, em pacientes com hipercolesterolemia.

O estudo de FIEGENBAUM M (2005) avaliou os polimorfismos *ABCB1* 1236C>T, 2677G>A/T, 3435C>T *CYP3A4* -392A>G e *CYP3A5* 6986A>G. Foi observado que os genótipos *ABCB1* 1236T, 2677não-G, e alelo 3435T, assim como o haplótipo T-não-G-T, foram associados com um menor risco de mialgia induzida por simvastatina.

O segundo estudo é do autor SANTOS PC (2012) que aborda o polimorfismo *SLCO1B1* rs2306283 (c.A388G) e rs4149056 (c.T521C). Como resultado, os genótipo, ou haplótipos *SLCO1B1* não apresentam associação com a mialgia ou níveis plasmáticos anormais de creatina quinase (CK).

Doença cardíaca e vascular

Nesta revisão, foi encontrado um estudo que avaliou a associação de polimorfismos nos genes *CYP2C9* e *VKORC1*, em pacientes com doença cardíaca (fibrilação atrial, flutter, outras) e vascular (trombose, acidente vascular cerebral, e outras), em uso de terapia anticoagulante (SANTOS *et al.*, 2014). Foi observado que as variantes *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* e *VKORC1 rs9923231* (c.1639G>A) não estão associadas com o sangramento em pacientes em uso concomitante de amiodarona. Entretanto, a amiodarona influencia na manutenção da dose de varfarina, mas não está associada com risco de sangramento de forma independente. Apesar deste e demais estudos não identificarem associação, é importante considerar a necessidade de seguir com as investigações a fim de se obter maiores evidências, tendo em vista que a maioria dos estudos brasileiros e internacionais abordam principalmente a influência de polimorfismos genéticos na dose de anticoagulantes.

Hipertensão

Nesta revisão, foi encontrado um estudo que avaliou a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por medicamentos para terapia farmacológica para hipertensão, em pacientes com doença cardiovascular do tipo hipertensão.

O estudo de SPINASSE LB (2014), avaliou 15 tipos de polimorfismo em NAT2. Assim, foi identificado que *NAT2* de acetilação lenta, genótipos *4/*4, *4/*12, *4/*13, *12/*12 e *13/*13, estavam associados com a redução da pressão sanguínea e com eventos adversos, não especificados, induzidos por hidralazina em que foi necessário a retirada do medicamento.

Este é o primeiro estudo avaliando pacientes com hipertensão resistente para o qual a hidralazina é indicada. Como limitações, o estudo indicou quanto ao espaço amostral, o qual precisaria ser maior para aumentar a força estatística, e informou sobre uma questão importante quanto à ausência de avaliação funcional direta com ensaios farmacocinéticos de detecção de hidralazina, como coleta de metabólitos de ácido pirúvico e hidrazonas acetona. É importante que os artigos científicos mostrem avaliações críticas sobre seus trabalhos, justamente para alcançarmos melhores terapêuticas e possíveis soluções para as questões-problema.

FARMACOGENETICA E TERAPIA DO TRANSPLANTE

Nesta revisão, foram encontrados três estudo que avaliaram a associação de polimorfismos genéticos com RAM induzida por imunossupressores, em recipientes transplante renal (**Tabela VI**).

O primeiro estudo avaliou os polimorfismos *UGT1A8* -999C>T, 255A>G, 277G>A, sendo identificado que variantes do *UGT1A8* estão associados com diarreia, distúrbios sanguíneos e infecções, em pacientes tratados com tacrolimo, micofenolato de sódio e prednisona (BETÔNICO *et al.*, 2008). Além disso, foi identificado que o alelo 277A e o haplótipo H5 estão associados com infecções em pacientes tratados com micofenolato.

O segundo estudo avaliou os polimorfismos nos genes *ABCC2*, *CYP2C8*, *CYP2J2* e *UGT2B7*. Foi observado que o alelo *CYP2J2* c.-76T foi associado com o aumento de risco de náusea e vômito induzidos pelo tratamento farmacológico com tacrolimus, micofenolato de sódio e prednisona (GENVIGIR *et al.* 2017).

O terceiro investigou o polimorfismo *PPP3CA* rs3730251 (c.249G>A) e relatou que esta variante não tem influência nos desfechos clínicos e RAM de receptores de transplante renal em terapia imunossupressora a base de tacrolimo, acompanhados por três meses (SALGADO *et al.*, 2017)

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Na **tabela VII**, são descritos estudos de associação de polimorfismos genéticos com RAM relacionadas com medicamentos utilizados no tratamento de doença inflamatória intestinal, como doença de Chron e Colite Ulcerativa.

O estudo de CARVALHO AT (2014) estudou os seguintes polimorfismos TPMT*2 (C238G), TPMT*3A (G460A/A719G) e TPMT*3C (A719G). Como resultado, foi identificado que os polimorfismos TPMT*2 e TPMT*3C não estão associados com mielotoxicidade ou hepatotoxicidade induzidas por azatioprina, entretanto verificou-se uma tendência ao aumento das enzimas pancreáticas. Uma das possibilidades, levantadas pelo estudo, para a falta de associação é justamente quanto ao número amostral utilizado e os pesquisadores ainda confirmam a necessidade de buscar mais evidências com maior número amostral. Este foi o primeiro estudo a investigar os genótipos TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C em pacientes brasileiros com doença inflamatória intestinal (DII/ IBD).

FARMACOGENÉTICA E TERAPIA DE DOENÇAS NÃO ESPECIFICADAS

Na **tabela VIII**, são descritos estudos de associação de polimorfismos genéticos com RAM relacionadas com medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) em pacientes com doença não especificada.

O estudo de FERREIRA VASCONCELOS LM (2018) avaliou os polimorfismos IL10 -1082 G>A, IL4 -589 C>T, CTLA4 +49A>G e DAO +8956 C>G quanto à possibilidade de estarem relacionados à hipersensibilidade induzida pelos anti-inflamatórios não esteróides (AINES). Neste estudo não foi abordado a doença de base para o uso de AINES, verificou-se que a distinção do grupo caso para o controle foi pela presença, ou ausência de reações de hipersensibilidade, como urticária e angioedema, com dois ou mais AINES. Dessa forma, optou-se por classificar este estudo no grupo de doenças não especificadas, porque a classe terapêutica de AINES apresenta diversas indicações que poderiam ser as doenças de base dos pacientes.

Como resultados observados, temos que o alelo IL10 -1082G (GG+GA genótipos) foi associado com hipersensibilidade cutânea (OR=2.59, 95%CI=1.25-5.38, p=0.01), enquanto que o genótipo DAO +8956 GG foi associado com efeito protetor para a ocorrência de hipersensibilidade (OR=0.12, 95%CI=0.01-0.97, p=0.04). Com relação ao polimorfismo de IL10 –1082, os portadores do alelo G foram identificados como significantemente associados com hipersensibilidade aos AINES (p= .01). Isto quer dizer que a alta produção de IL-10 poderia ser um fator de risco para a hipersensibilidade não alérgica (OR = 2.52; 1.24-5.14). O estudo também fez uma comparação com relatos prévios e, assim, foi possível supor que a baixa produção de IL-10 seja um fator de risco para alergia a medicamentos, mas um fator protetor contra hipersensibilidade não alérgica. Com relação ao SNP em CTLA4 +49, identificou-se que portadores do alelo G, AG+GG, apresentaram baixo risco para o acometimento de hipersensibilidade por AINES (OR = 0.51, 95%CI = 0.25-1.01; P = .05).

Quanto ao IL4 –589 C>T, foi observado que os portadores de T, CT+TT, mostraram uma tendência para um baixo risco de apresentar uma reação de hipersensibilidade aos AINES (OR = 0.52, 95%CI = 0.26-1.03; P = .06) (FERREIRA VASCONCELOS *et al.*, 2018).

Para o estudo, os resultados obtidos sugerem que os polimorfismos em alvos reguladores da resposta imune e no gene DAO poderiam modular a susceptibilidade dos pacientes à terem,

ou não, reações de hipersensibilidade a AINEs. Entretanto, o estudo também aponta para a necessidade de maiores evidências para complementar a informação já obtida (FERREIRA VASCONCELOS *et al.*, 2018).

É um pesar que existam algumas limitações durante a elaboração de alguns estudos que impossibilitam o fornecimento de informações como indicação de uso e, também, que as próprias revistas não estejam exigindo como um critério mandatório, porque a informação da doença de base para a prescrição de um tratamento farmacológico é crucial para a área de farmacogenética e farmacovigilância, e também para os profissionais de saúde no momento de utilizarem os estudos na prática clínica.

A partir da doença de base que se estabelece a terapia medicamentosa e futuras condutas, além de trazer maior clareza e objetividade ao meio científico. É importante que os estudos tenham este cuidado, o que é justamente um dos objetivos dessa revisão, tornar esse material de utilidade aos profissionais de saúde. Foi até interessante classificar os estudos dessa forma, porque dessa maneira pode-se fazer tal reflexão.

DIRETRIZES SOBRE FARMACOGENÉTICA E SEGURANÇA DE MEDICAMENTOS

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) possui um guia sobre o uso da farmacogenômica aplicada à farmacovigilância de produtos medicinais, "Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products", o qual foi, inclusive, o material inicial que levou ao interesse da elaboração desta tese de conclusão de curso. Partindo do princípio que esta agência regulatória possui este documento, foi realizada uma busca no site das principais agências e, quando possível, enviado um questionamento às agências sobre a existência de documento, ou guia, ou diretriz, ou regulamentação que aborde a farmacogenômica na farmacovigilância.

ANVISA-Brasil

Após insucesso nas buscas feitas pelo site da ANVISA a fim de encontrar um material sobre farmacogenômica aplicada à farmacovigilância, um questionamento eletrônico,

registrado no protocolo de atendimento 2019052275, foi enviado à agência. Em resposta, foi informado que ainda não dispõem de um documento semelhante ao do EMA no Brasil.

FDA-EUA

O site do FDA foi analisado, mas nenhum material foi identificado. Assim, um e-mail foi encaminhado para o endereço “DRUGINFO@fda.hhs.gov” e a resposta obtida desta agência foi que o FDA ainda não havia publicado um documento guia que fosse semelhante ao do EMA, mas que os documentos relacionados à genômica podem ser encontrados no site do FDA e foi fornecido a página de acesso específica.

Dentre os pontos considerados como principais temos que o perfil de benefício e risco de um medicamento pode ser afetado pelas diferenças genéticas, as quais abrangem quatro grandes categorias. A primeira são os genes relevantes para a farmacocinética. Com isso é possível identificar a base para os valores extremos de PK e interverter a variabilidade na resposta clínica. Há também a possibilidade de descartar o papel das vias polimórficas que possuem contribuição clínica significativa para as variáveis PK, PD, eficácia ou segurança. A segunda são os genes que codificam alvos de medicamentos intencionais, ou não intencionais e outras vias relacionadas ao efeito farmacológico do fármaco. O terceiro são os genes que não estão diretamente relacionados à farmacologia de um fármaco que pode predispor a toxicidades, como reações imunes. Assim, seria possível estimar a magnitude das interações medicamentosas potenciais e investigar a base molecular ou mecanicista da falta de eficácia ou ocorrência de reações adversas e conceber ensaios clínicos para testar efeitos maiores em subgrupos específicos. Por último, há os genes que influenciam a suscetibilidade ou progressão da doença (FDA, 2014; FDA, 2013; FDA, 2005).

Na fase de pesquisa clínica, a farmacogenômica permite a identificação das populações com características específicas, ou até grupos de risco, que devem receber menores, ou maiores doses de um medicamento (FDA, 2014; FDA, 2013; FDA, 2005).

Para encerrar há uma reflexão importante por parte da agência com relação ao uso de biomarcadores. Quanto ao ponto de vista da política pública, diversos fatores devem ser considerados ao interpretar como essas regulamentações se aplicam ao campo da farmacogenômica que está em desenvolvimento e evoluindo rapidamente. Devido a isso, os resultados experimentais podem não estar suficientemente estabelecidos cientificamente para serem adequados à tomada de decisões regulatórias (FDA, 2014; FDA, 2013; FDA, 2005).

EMA-Europa

Quanto à implementação da farmacogenômica à farmacovigilância, o documento "Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products" aborda uma série de aspectos; destes, foram selecionados os de maior relevância para a compreensão na segurança de medicamentos.

Para o Plano de Gerenciamento de Risco há três aspectos importantes, primeiro as Especificações de Segurança, sinopse do perfil de segurança do medicamento novo, que é importante conter informações relevantes sobre biomarcadores genômicos relacionados à eficácia ou segurança do novo produto, incluindo pacientes selecionados ou especificações de doses para subpopulações genômicas. Quando possível, considerar populações definidas por seu genoma, como, por exemplo, as que apresentam polimorfismos genômicos importantes, e pacientes de diferentes origens étnicas. O segundo é o Plano de Farmacovigilância, o qual aborda as preocupações de segurança citadas nas Especificações de Segurança. Em algumas situações os estudos de eficácia e segurança pós-comercialização que integram o Plano de Farmacovigilância podem considerar como objetivo investigar um biomarcador genômico potencial e identificar pacientes de risco, confirmar o impacto de um biomarcador genômico e otimizar avaliação risco-benefício e medidas de minimização de risco, entre outros. Por último, há o Plano de Minimização de Risco, e as medidas para tal são determinadas pelo impacto dos biomarcadores genômicos quanto ao efeito dos medicamentos, riscos e resultados clínicos (EMA, 2015).

Para a Avaliação de risco e/ou risco-benefício, é importante abordar discussões relevantes sobre informações farmacogenômicas. O uso de dados e caracterização de benefícios e riscos em subpopulações baseadas em biomarcadores genômicos deveriam ser apresentados, incluindo a utilidade clínica ou a utilidade de biomarcadores genômicos (EMA, 2015).

Para Nível de evidência devem ser demonstradas a utilidade e validade clínica de um biomarcador identificado e seu teste correspondente para que os testes de biomarcadores genômicos sejam adotados com sucesso na prática clínica e na saúde pública (EMA, 2015).

Por último, em Recomendações, estas estão baseadas em evidências e/ou informações em bula sobre testes farmacogenômicos e podem ser classificadas em mandatórias, se o teste genômico na prática rotineira é justificado por evidência devendo então aparecer na seção de indicação terapêutica da bula e em outras seções relevantes. A segunda classificação é

“recomendações”, quando o teste genômico pode fornecer informações que guiam o uso de medicamentos ou o monitoramento de pacientes, e esta informação geralmente está na seção de posologia, ou cuidados e precauções da bula. A última classificação é “para informação”, na qual a evidência atual não permite fazer recomendações, mas fornecendo a informação, permite a tomada de decisões clínicas a nível individual (EMA, 2015).

MHRA-Reino Unido, PMDA-Japão e NMPA(CFDA)-China

O site das três agências foi analisado, entretanto em nenhum deles foi identificado um documento sobre farmacogenômica aplicada à farmacovigilância. Então, um questionamento foi feito para cada uma das agências, mas não houve resposta por parte destas.

CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Ao longo dessa jornada, acreditamos que os objetivos almejados foram alcançados em realizar uma revisão de estudos brasileiros que apontassem polimorfismos associados à RAM induzida pelo uso de fármacos. Além disso, temos um segundo objetivo também atingido, identificou-se as diretrizes regulatórias de diferentes agências, apesar de algumas limitações por falta de resposta de algumas. Com este estudo, avançamos no caminho de “traduzir as informações genéticas em evidências clínicas úteis”, como diz o FDA. Entretanto, há várias pesquisas iniciais que precisam de maiores evidências para que os biomarcadores da população brasileira sejam bem estabelecidos e identificados.

Como perspectivas futuras, vemos um futuro promissor no uso disseminado da farmacogenética a fim de se obter melhores resultados terapêuticos aos pacientes. Bem como a estruturação de novas empresas e plataformas neste ramo, como a CPIC®, PharmGKB® e Genesight®.

REFERÊNCIA

Agarwal RP, He J, Bansal M and Gupta V. Effect of long-term zidovudine exposure on salvage and de novo purine and pyrimidine nucleotide syntheses. *Biochim. Biophys. Acta* 1995, 1266: 223-228.

Aronson, J. K. Adverse Drug Reactions: History, Terminology, Classification, Causality, Frequency, Preventability. In: TALBOT, J. ; ARONSON, J. K. (Org.). *Stephens' Detection and Evaluation of Adverse Drug Reactions: Principles and Practice*. 6. ed. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd, 2012. cap. 1, 1-119 p. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780470975053>>. Acesso em: 21 Ago. 2017.

Asnis GM, De La Garza R 2nd, Kohn SR, Reinus JF, Henderson M, Shah J. IFN-induced depression: a role for NSAIDs. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37(3):29-50.

Betônico GN, Abbud-Filho M, Goloni-Bertollo EM, Alvarenga MP, Guillemette C, Villeneuve L, et al. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on mycophenolate mofetil-induced side effects in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 2008 Apr;40(3):708-10.

Bow EJ. Infection in neutropenic patients with cancer. *Crit. Care Clin*. 2013, 29: 411-441

Carron J, Lopes-Aguiar L Costa EFD, Nogueira GAS, Lima TRP, Pincinato EC, Visacri MB, et al. GSTP1 c.313A>G, XPD c.934G>A, XPF c.2505T>C and CASP9 c.-1339A>G Polymorphisms and Severity of Vomiting in Head and Neck Cancer Patients treated with Cisplatin Chemoradiation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017 Dec;121(6):520-525.

Carvalho AT, Esberard BC, Fróes RS, Rapozo DC, Grinman AB, Simão TA, et al. Thiopurine-methyltransferase variants in inflammatory bowel disease: prevalence and toxicity in Brazilian patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 28;20(12):3327-34.

Cerda, A.; Hirata, M. H.; Hirata, R. D.; Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes in Brazilian populations. *Drug Metabol Drug Interact*. v.29, n. 3, 153-77 p., 2014. Dickmann, L. J.; Ware, J. A.; Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discov Today Technol*., v.21-22, 11-16p., 2016.

Coelho AV, Silva SP, Zandonà L, Stocco G, Decorti G, Crovella S. Role of inosine triphosphate pyrophosphatase gene variant on fever incidence during zidovudine antiretroviral therapy. *Genet Mol Res*. 2017 Jan 23;16(1).

Cohen N. Pharmacogenomics and Personalized Medicine (Methods in Pharmacology and Toxicology). *Humana Press*, 2008 p .116, 304-305.

Costa GN, Magno LA, Santana CV, Konstantinovas C, Saito ST, Machado M, et al. Genetic interaction between NAT2, GSTM1, GSTT1, CYP2E1, and environmental factors is associated with adverse reactions to anti-tuberculosis drugs. *Mol Diagn Ther*. 2012 Aug 1;16(4):241-50.

CPIC. Guidelines. Disponível em: <<https://cpicpgx.org/guidelines/>> Acesso em: 16Abr2019.

da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK, Notti RK, Sprinz E, Mattevi VS. Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Nov;25(11):541-7.

de Aguiar Ferreira A, Neves FS, Pimenta GJ, Mello MP, Miranda DM, Romano-Silva MA, De Marco LA, Corrêa H. The role of genetic variation of BDNF gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2010 Nov 30;180(1):54-6.

dos Santos Júnior A, Henriques TB, de Mello MP, Ferreira Neto AP, Paes LA, Della Torre OH, et al. Hyperprolactinemia in Children and Adolescents with Use of Risperidone: Clinical and Molecular Genetics Aspects. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2015 Dec;25(10):738-48.

European Medicines Agency (EMA). *Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products.* Reino Unido: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 24Set2015. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-key-aspects-use-pharmacogenomics-pharmacovigilance-medicinal-products_en.pdf>. Acesso em: Jun2018.

Ferreira Vasconcelos LM, Rodrigues RO, Albuquerque AA, Barroso GD, Sasahara GL, Severo Ferreira JF, et al. Polymorphism of IL10, IL4, CTLA4, and DAO Genes in Cross-Reactive Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *J Clin Pharmacol.* 2018 Jan;58(1):107-113.

Fernandes DC, Santos NP, Moraes MR, Braga AC, Silva CA, Ribeiro-dos-Santos A, Santos S. Association of the CYP2B6 gene with anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in a Brazilian Amazon population. *Int J Infect Dis.* 2015 Apr;33:28-31.

Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, Van der Sand LC, Ferreira ME, Pires RC, Hutz MH. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Nov;78(5):551-8.

Food and Drug Administration (FDA). *Qualification Process for Drug Development Tools.* United States, 2014, p. 35. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/79473/download>>. Acesso em: 23Abr2019.

Food and Drug Administration (FDA). *Clinical Pharmacogenomics: Premarketing Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling.* United States, 2013, p. 26. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/84923/download>>. Acesso em: 23Abr2019.

Food and Drug Administration (FDA). *Pharmacogenomic Data Submissions.* United States, 2005, p.29. Disponível em: <<https://www.fda.gov/media/72420/download>>. Acesso em: 23Abr2019.

Forestiero FJ, Cecon L, Hirata MH, de Melo FF, Cardoso RF, Cerda A, Hirata RD. Relationship of NAT2, CYP2E1 and GSTM1/GSTT1 polymorphisms with mild elevation of liver enzymes in Brazilian individuals under anti-tuberculosis drug therapy. *Clin Chim Acta.* 2013 Jan 16;415:215-9.

Frick LW, Nelson DJ, St Clair MH, Furman PA, et al. Effects of 3'-azido-3'-deoxythymidine on the deoxynucleotide triphosphate pools of cultured human cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988 154: 124-129.

Furman PA, Fyfe JA, St Clair MH, Weinhold K, et al. Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1986 Nov;83(21):8333-7

Galvão-de Almeida A, Quarantini LC, Sampaio AS, Lyra AC, Parise CL, Paraná R, et al. Lack of association of indoleamine 2,3-dioxygenase polymorphisms with interferon-alpha-related depression in hepatitis C. *Brain Behav Immun.* 2011 Oct;25(7):1491-7.

Genesight. Trademarks of Assurex Health. Disponível em: <<https://genesight.com/>>. Acesso em: 10Abr2019.

Genvigir FDV, Nishikawa AM, Felipe CR, Tedesco-Silva H Jr, Oliveira N, Salazar ABC, et al. Influence of ABCC2, CYP2C8, and CYP2J2 Polymorphisms on Tacrolimus and Mycophenolate Sodium-Based Treatment in Brazilian Kidney Transplant Recipients. *Pharmacotherapy.* 2017 May;37(5):535-545.

Hayes JD, Flanagan JU, Jowsey IR. Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 51-88.

Ingelman-Sundberg M et al. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects – *Pharmacol.Ther.*, v. 116, n. 3, 496-526 p., 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016372580700201X?via%3Dihu>>. Acesso em: 21Ago.2017.

Kerb, R.; Implications of genetic polymorphisms in drug transporters for pharmacotherapy. *Cancer Letters.* v.234, n. 1, 4-33 p., 2006. Disponível em: <<http://www-sciencedirect-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0304383505009225>> Acesso em: 20Ago.2017.

Kohlrausch FB, Severino-Gama C, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Carracedo A, Hutz MH. The CYP1A2 -163C>A polymorphism is associated with clozapine-induced generalized tonic-clonic seizures in Brazilian schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2013 Sep 30;209(2):242-5.

Lee WM. Medical progress: drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med.* 2003, 349: 474-485

Lopes-Aguiar L, Costa EF, Nogueira GA, Lima TR, Visacri MB, Pincinato EC, et al. XPD c.934G>A polymorphism of nucleotide excision repair pathway in outcome of head and neck squamous cell carcinoma patients treated with cisplatin chemoradiation. *Oncotarget.* 2017 Mar 7;8(10):16190-16201

Lourenço GJ, Lorand-Metze I, Delamain MT, Miranda EC, Kameo R, Metze K, Lima CS. Polymorphisms of glutathione S-transferase mu 1, theta 1, and pi 1 genes and prognosis in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010 Dec;51(12):2215-21.

Mallal S., Phillips E., Carosi G., et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Eng J Med.* 358 (2008), pp. 568-579.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Reino Unido. Disponível em: <<https://www.gov.uk/>>. Acesso em: Ago2018.

Mendes M.C., Pinheiro R., Avelar K., Teixeira J., Silva G.S; História da farmacovigilância no Brasil. *Rev Bras Farm.* 2008; 89: 246-251.

Methley, A. M.; et. al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res.* v.14, n.579, 2014.

Metzger, I. F.; Souza-Costa, D. C.; Tanus-Santos, J. E.; Farmacogenética: Princípios, Aplicações E Perspectivas. *Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: FARMACOGENÉTICA* v.39, n. 4, 515-21 p., 2006. Disponível em:
<https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/402> Acesso em: 20Ago.2017.

Mirsadeghi, S.; Larijani, B.; Personalized Medicine: Pharmacogenomics and Drug Development. *Acta Med Iran.* v.55, n.3, 150-165p., 2017.

Moher, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.*, v. 6, n. 7, 2009. Disponível em:
<http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>. Acesso em: 09Ago.2017.

Mitchell JR, Snodgrass WR, Gillette JR The role of biotransformation in chemical-induced liver injury. *Environ Health Perspect.* 1976, 15: 27-38

Monteiro TP, El-Jaick KB, Jeovanio-Silva AL, Brasil PE, Costa MJ, Rolla VC, de Castro L. The roles of GSTM1 and GSTT1 null genotypes and other predictors in anti-tuberculosis drug-induced liver injury. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Dec;37(6):712-8.

Mota, D.M.; Vigo, Á.; Kuchenbecker, R. D. S.; Evolução e elementos-chave do sistema de farmacovigilância do Brasil: uma revisão de escopo a partir da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Cad. Saúde Pública*, 2018; 34(10): 1-19

Müller TE, Ellwanger JH, Michita RT, Matte MCC, Renner JDP. CYP2B6 516 G>T polymorphism and side effects of the central nervous system in HIV-positive individuals under Efavirenz treatment: Study of a sample from southern Brazil. *An Acad Bras Cienc.* 2017 May;89(1 Suppl 0):497-504.

Musshoff, F.; Stamer, U. M.; Madea, B.; Pharmacogenetics and forensic toxicology. *Forensic Science International*, v. 203, n 1-3, 53-62 p., 2010. Disponível em:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037907381000349X> Acesso em: 20Ago.2017.

National Medical Product Administration (NMPA) (CFDA). China. Disponível em:
<http://www.sfdachina.com/>. Acesso em: Ago2018.

Nelson SD, Mitchell JR, Timbrell JA, Snodgrass WR, Corcoran GB 1976. Isoniazid and iproniazid: activation of metabolites to toxic intermediates in man and rat. *Science* 193: 901-903.

Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, et al. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1558–1567

Palodetto B, Postal M, Grignoli CR, Sartorato EL, Oliveira CA. Influence of glutathione s-transferase on the ototoxicity caused by aminoglycosides. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010 May-Jun;76(3):306-9.

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Japão. Disponível em: <<https://www.pmda.go.jp/english/>>. Acesso em: Ago2018.

PharmGKB. Trademark of HHS. Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org/>>. Acesso em: 16Abr2019.

Pirmohamed, M.; Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Br. J. Clin. Pharmacol.* v.52, n. 4, 345-347 p., 2001.

Quarantini LC, Bressan RA, Galvão A, Batista-Neves S, Paraná R, Miranda-Scippa A. Incidence of psychiatric side effects during pegylated interferon-alpha retreatment in nonresponder hepatitis C virus-infected patients. *Liver Int.* 2007 Oct;27(8):1098-102.

Rabahi, MF et al . Tratamento da tuberculose. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 472-486, dez.2017.

Raison CL, Demetashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs.* 2005;19(2):105-23.

Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Francisconi CL, Fagundes PT, Monte TL, et al. DRD2 haplotype is associated with dyskinesia induced by levodopa therapy in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics.* 2012 Nov;13(15):1701-10.

Rieck M, Schumacher-Schuh AF, Callegari-Jacques SM, Altmann V, Schneider Medeiros M, Rieder CR, Hutz MH. Is there a role for ADORA2A polymorphisms in levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients? *Pharmacogenomics.* 2015;16(6):573-82.

Rodrigues Rde O, Carvalho PG, Arruda EA, Rabenhorst SH, Silva SF, Ribeiro IF, Lima DG, Nagao-Dias AT. Interleukin-10 gene polymorphism (-1082G/A) and allergy to efavirenz in patients infected with human immunodeficiency virus. *Braz J Infect Dis.* 2014 Jul-Aug;18(4):445-8.

Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009; 48: e108–e116.

Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*, 46 (2008), pp. 1111-1118

Sake, S.G.; Kosta, P.; Negi, H.; Role of pharmacovigilance in India: An overview. *Online J Public Health Inform*; v. 7, n.2, 1-34 p., 2015.

Salgado PC, Genvigir FD, Felipe CR, Tedesco-Silva H Jr, Medina-Pestana JO, Doi SQ, Hirata MH, Hirata RD. Association of the PPP3CA c.249G>A variant with clinical outcomes of tacrolimus-based therapy in kidney transplant recipients. *Pharmgenomics Pers Med*. 2017 Mar 31;10:101-106.

Santos, C. M. D. C.; Pimenta, C. A. D. M.; Nobre, M. R. C.; The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latin Am Enfermagem, Ribeirão Preto*, v. 15, n. 3, 508-511 p., 2007

Santos NP, Callegari-Jacques SM, Ribeiro Dos Santos AK, Silva CA, Vallinoto AC, Fernandes DC, et al. N-acetyl transferase 2 and cytochrome P450 2E1 genes and isoniazid-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Apr;17(4):499-504.

Santos PC, Gagliardi AC, Miname MH, Chakra AP, Santos RD, Krieger JE, Pereira AC. SLCO1B1 haplotypes are not associated with atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012 Mar;68(3):273-9.

Santos PC, Soares RA, Strunz CM, Grinberg M, Ferreira JF, Cesar LA, et al. Simultaneous use of amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with adverse events. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Apr;20(4):376-81.

Schumacher-Schuh AF, Altmann V, Rieck M, Tovo-Rodrigues L, Monte TL, Callegari-Jacques SM, et al. Association of common genetic variants of HOMER1 gene with levodopa adverse effects in Parkinson's disease patients. *Pharmacogenomics J*. 2014 Jun;14(3):289-94.

Sodhi CP, Rana SV, Mehta SK, Vaiphei K, Attri S, Thakur S, Mehta S. Study of oxidative stress in isoniazid-induced hepatic injury in young rats with and without protein-energy malnutrition. *J Biochem Toxicol*. 1996, 11: 139-146

Spinasse LB, Santos AR, Suffys PN, Muxfeldt ES, Salles GF. Different phenotypes of the NAT2 gene influences hydralazine antihypertensive response in patients with resistant hypertension. *Pharmacogenomics*. 2014 Feb;15(2):169-78.

Stocco G, Cheok MH, Crews KR, Dervieux T, et al. Genetic polymorphism of inosine triphosphate pyrophosphatase is a determinant of mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2009, 85: 164-172.

Stocco G, Crews KR, Evans WE. Genetic polymorphism of inosine-triphosphate-pyrophosphatase influences mercaptopurine metabolism and toxicity during treatment of acute lymphoblastic leukemia individualized for thiopurine- S-methyl-transferase status. *Expert Opin. Drug Saf*. 2010, 9: 23-37.

Tanno LK, Kerr DS, dos Santos B, Talib LL, Yamaguti C, Rodrigues H, et al. The Absence of CYP3A5*3 Is a Protective Factor to Anticonvulsants Hypersensitivity Reactions: A Case-Control Study in Brazilian Subjects. *PLoS One*. 2015 Aug 20;10(8):e0136141.

Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira Ada S, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2011 Sep;106(6):716-24.

Timbrell JA, Mitchell JR, Snodgrass WR, Nelson SD. Isoniazid hepatotoxicity: the relationship between covalent binding and metabolism *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980 213: 364-369

Twardowsky CA, Werneck LC, Scola RH, De Paola L, Silvado CE. CYP2C9 polymorphism in patients with epilepsy: genotypic frequency analyzes and phenytoin adverse reactions correlation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011 Apr;69(2A):153-8.

Twardowsky CA, Werneck LC, Scola RH, Borgio JG, De Paola L, Silvado C. The role of CYP2C9 polymorphisms in phenytoin-related cerebellar atrophy. *Seizure.* 2013 Apr;22(3):194-7.

Ueta M, Sawai H, Sotozono C, Hitomi Y, Kaniwa N, Kim MK, et al. IKZF1, a new susceptibility gene for cold medicine-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe mucosal involvement. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jun;135(6):1538-45.e17

Ventola, C. L.; Role of Pharmacogenomic Biomarkers In Predicting and Improving Drug Response. *P T.*, v. 38, n. 9, 545-551 p. e 558-560 p., 2013.

Woodward KN, Timbrell JA. Acetylhydrazine hepatotoxicity: the role of covalent binding. *Toxicology.* 1984, 30: 65-74.

Zanrosso CW, Emerenciano M, Gonçalves BA, Faro A, Koifman S, Pombo-de-Oliveira MS. N-acetyltransferase 2 polymorphisms and susceptibility to infant leukemia with maternal exposure to dipyrone during pregnancy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Dec;19(12):3037-43.

Zaverucha-do-Valle C, Monteiro SP, El-Jaick KB, Rosadas LA, Costa MJ, Quintana MS, de Castro L. The role of cigarette smoking and liver enzymes polymorphisms in anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Brazilian patients. *Tuberculosis (Edinb).* 2014 May;94(3):299-305.

Zhang, G.; Nebert, D. W.; Personalized medicine: Genetic risk prediction of drug response. *Pharmacol Ther.*, v.175, 75-90p., 2017.

Table I: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with viral infection.

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Cohort	<i>ABCB1</i> , <i>ABCC2</i> , <i>ABCC4</i> , <i>SLC22A6</i> r and <i>SLC22A11</i> polymorphisms	507 HIV-infected patients	Antiretroviral therapy HAART follow up: 65 months.	T allele of <i>ABCC2</i> -24 C>T (rs717620) was associated with lower eGFR (p=0.040). <i>ABCC2</i> -24T allele and time of treatment, tenofovir use, atazanavir/ritonavir use were predictors of low eGFR.	da Rocha IM et al, 2015
Prospective cohort	<i>CYP2B6</i> 516 G>T	87 HIV-infected patients	Antiretroviral therapy with EFV: 600 mg/day, 1 year (n=50).	T allele was not associated with ADR in the CNS (headache, dizziness, insomnia, somnolence and difficulty concentrating), independently of EFV in the antiretroviral therapy.	Müller TE et al, 2017
Case-control	<i>IL10</i> -1082G>A	63 HIV-infected patients	Antiretroviral therapy with EFV: dosage not informed	<i>IL10</i> -1082A allele was associated with cutaneous allergy (OR=3.03; 95%CI=1.29-7.11, p=0.009) caused by exposure to EFV.	Rodrigues Rde O et al, 2014.
Case-control	<i>ITPA</i> rs1127354	204 HIV-infected patients (Northeastern Brazil)	Antiretroviral therapy: zidovudine+ lamivudine (3TC) regimens (300 + 150 mg combination pill, twice daily)	<i>ITPA</i> variant was associated with systemic fever (OR=7.17, 95%CI=1.19-43.15, p=0.032) in HIV patients treated with zidovudine.	Coelho AV et al, 2017

ADR: adverse drug reaction; AIDS: acquired immunodeficiency syndrome; CI: confidence interval; CNS: central nervous system; eGFR: estimated glomerular filtration rate; EFV: efavirenz; HAART: highly active antiretroviral therapy; HIV: human immunodeficiency virus; OR: odds ratio; 3TC: lamivudine.

Table I: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with viral infection. (cont)

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
cross-sectional study	<i>IDO</i> s3824259; rs10089084 and rs35099072	277 patients with hepatitis C	IFN- α combined with ribavirin: dosage not specified.	<i>IDO</i> variants were not associated with IFN- α - related depression ($p>0.05$).	Galvão-de Almeida A et al, 2011
Case-control, Genome-wide association study	<i>IKZF1</i> rs897693, rs4917014, rs4917129 and rs10276619	Brazilian subjects: 39 with Stevens-Johnson syndrome (SJS) and 135 controls Other populations: 1012 Japanese, 117 Korean and 76 Indian.	Cold medicines: NSAIDs or multi-ingredient cold medications	<i>IKZF1</i> polymorphisms were not associated with cold-medicine-induced toxic epidermal necrolysis ($p>0.05$).	Ueta M et al, 2015

IDO: indoleamine 2,3-dioxygenase; IFN- α : interferon-alpha; SJS: Stevens-Johnson syndrome.

Table II: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with bacterial infections.

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Case-control	<i>CYP2E1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> and <i>NAT2</i> polymorphisms	167 TB patients	Anti-TB therapy: isoniazide (400 mg/day) Follow-up: n.i.	<i>NAT2</i> slow acetylators had increased risk for DIH induced by anti-TB drugs (OR=3.59, 95%CI=2.53-4.64, p=0.02).	Teixeira RL et al, 2011
Prospective cohort	<i>CYP2E1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> and <i>NAT2</i> polymorphisms	129 TB patients	Anti-TB therapy: INH (300mg/kg/day), RMP (300 mg/kg/day), and PZA (1500 mg/kg/day), 2 months. INH and RMP, 4 months.	Carriers of the <i>NAT2</i> slow acetylator haplotype or multiple variants of <i>NAT2</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , and <i>CYP2E1</i> had higher risk for gastrointestinal, neuromuscular, joint and skin ADR and DIH.	Costa GN et al, 2012
Prospective cohort	<i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i> null genotypes	177 TB patients (108 with DIH)	Anti-TB therapy Follow-up: n.i.	<i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i> null genotypes were not associated with DIH (p>0.05). <i>GSTM1</i> non-null genotype was associated with higher grade of liver toxicity (p<0.05).	Monteiro TP et al, 2012
Prospective cohort	<i>CYP2E1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> and <i>NAT2</i> polymorphisms	99 TB patients(59 with MILE)	Anti-TB therapy: INH: up to 300 mg/day, RMP: up to 600 mg/day; PZA: up to 2000 mg/day. Follow-up: six months	<i>CYP2E1*1A/*1A</i> , <i>GSTM1*</i> and <i>GSTT1*1</i> genotypes were associated with increased ALT, AST and bilirubin (p<0.05). <i>NAT2*5/*5</i> was associated with MILE (OR= 9.00, 95%CI=1.46-55.48, p= 0.018).	Forestiero FJ et al, 2013

Table II: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with bacterial infections (cont.)

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Retrospective cohort	<i>CYP2E1</i> , <i>CYP3A4</i> and <i>NAT2</i> polymorphisms	131 TB patients (52 with DIH)	Anti-tuberculosis therapy RMP (600 mg/day), INH (400 mg/day) and PZA 2 g/day of (Z), 2 months. INH and RMP, 4 months.	NAT2 rapid/intermediate acetylation was associated with lower risk for anti-TB DIH (OR=0.34, 95%CI=0.16-0.71, p<0.01)	Zaverucha-do-Valle C et al, 2014
Prospective cohort	<i>CYP2E1</i> and <i>NAT2</i> polymorphisms	270 TB patients (Amazonian region), 18 with (DIH).	Anti-TB: INH, RMP and PZA for the first 2 months, followed by INH and RMP daily for 4 months. Dose and time: n.i.	NAT2 slow acetylation was associated with increased risk for DIH (OR=4.26, 95%CI=1.07-8.64, p = 0.036). Slow acetylators with <i>CYP2E1</i> functional alleles had even higher risk for DIH (OR 4.26; 95%CI 1.47-12.37, P =0.008).	Santos NP et al, 2013
Case-control	<i>CYP2B6</i> 516G>T (rs3745274) <i>CYP3A5</i> 6986A>G (rs776746)	220 TB patients	anti-TB drugs: INH, RMP, and PZA for the first 2 months, followed by INH and RMP daily for 4 months. Dose and time: n.i.	<i>CYP2B6</i> TT genotype and additional key variables were associated with drug-induced hepatotoxicity (OR: 0.063, 95%CI: 0.004-0.955, p=0.046).	Fernandes DC et al, 2015
Experimental	<i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i>	50 patients: HI + aminoglycosides use (n=10); HI+no aminoglycosides use (n=20);non-HI+ aminoglycosides use (n=20); and 72 controls	Aminoglycosides: dosage not specified	<i>GSTM1</i> and <i>GSTT1</i> null genotypes were not associated with increased risk for ototoxicity induced by aminoglycosides.	Palodetto B et al, 2010

ADR: adverse drug reaction; CI: confidence interval; DIH: drug-induced hepatotoxicity; ETB: ethambutol; GSTM1: glutathione S-transferase mu 1; GSTT1: glutathione S-transferase theta 1; HI: hearing impairment; INH: isoniazid; n.i.: not informed; MILE: mild increase of liver enzymes. OR: odds ratio; PZA: pyrazinamide; RMP: rifampicin; TB: tuberculosis.

Table III: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with neoplastic and onco-hematologic diseases

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Case-control	<i>NAT2</i> polymorphisms	86 mothers of child with infant leukemia (IL) and 36 control mothers	Dipyrone; dosage was not informed	<i>NAT2</i> slow-acetylation haplotypes (*5, *6, *7, *14) were associated with IL (OR= 8.90, 95%CI=1.71-86.70, p<0.05), that was independent of dipyrone exposure. The combination of <i>NAT2</i> slow/slow (mother/child) genotypes conferred a higher risk of IL (OR=30.00; 95%CI=5.87-279.70, p<0.05).	Zanrosso CW et al, 2010
Retrospective Cohort	<i>GSTM1</i> , <i>GSTP1</i> and <i>GSTT1</i> polymorphisms	125 patients with Hodgkin lymphoma (HL)	Anthracycline-based chemotherapy: BEACOPP	<i>GSTT1</i> null genotype was associated with increased risk for chemotherapy-induced toxicity of 22 episodes of neutropenia grade 3 or 4 and two episodes of anemia grade 3, and one patient had hepatic toxicity grade 2.	Lourenço GJ et al, 2010
Prospective study	<i>GSTP1</i> c.313AG, <i>XPD</i> c.934GA, <i>XPF</i> c.2505TC, <i>CASP9</i> c.-1339AG	88 patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)	Cisplatin-based chemotherapy (CDDP): 80-100 mg/m ² , at day 1, 22 and 43. Radiotherapy: 2 Gy/day), 35 days	Carriers of the <i>GSTP1</i> c.313G allele alone (OR=4.28) and combined with <i>XPD</i> c.934A allele (OR=5.00) or <i>XPF</i> c.2505C allele (OR=5.45), and <i>CASP9</i> c.-1339G allele (5.38) had increased risk for moderate/severe emesis (p<0.05) in HNSCC patients under CDDP chemoradiation.	Carron J et al, 2017
Prospective study	<i>XPD</i> c.934G>A, <i>XPC</i> c.2815A>C, <i>XPD</i> c.934G>A and c.2251A>C, <i>XPF</i> c.2505T>C, <i>ERCC1</i> c.354C>T	90 patients with head and neck squamous cell carcinoma	cisplatin chemoradiation 14 months	<i>XPD</i> c.934AA and c.2251AC or CC genotypes had 12.29 and 3.55 higher risk for ototoxicity and consistent nephrotoxicity, respectively. <i>XPD</i> AA haplotype and <i>XPD</i> and <i>ERCC1</i> ACT haplotype were associated with increased risk for consistent nephrotoxicity.	Lopes-Aguiar L et al, 2017

CDDP: Cisplatin; BEACOPP: (bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone; CI: confidence interval; HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma; IL: infant leukemia; OR: odds ratio.

Table IV: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with neurologic or psychiatric diseases

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Retrospective cohort	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3</i>	100 patients with epilepsy	Phenytoin: Variant carriers: 327 mg±92 mg/day; Non-variant carriers: 308 mg±78 mg/day. Three to six months	<i>CYP2C9</i> variants were not associated with ADR induced by phenytoin (gingival overgrowth and cerebellar intoxication) (p=0.34).	Twardowschy CA et al, 2011
Prospective Cohort	<i>CYP2C9*2, CYP2C9*3</i>	100 patients with epilepsy	Phenytoin: 1 year dose n.i.	<i>CYP2C9</i> variants were associated with higher reduction of cerebellar volume (p=0.002)	Twardowschy CA et al, 2013
Case-control	<i>CYP2C9, CYP2C19</i> and <i>CYP3A5</i> polymorphisms	55 AHR patients, 83 tolerant patients, 366 healthy controls	Anticonvulsant therapy	Absence of <i>CYP3A5*3</i> was associated with tolerance to antiepiletics (OR=5.28, 95%CI=2.09-14.84, p=0.0002)	Tanno LK et al, 2015
Retrospective	<i>ANKK1</i> and <i>DRD2</i> variants	199 patients with Parkinson disease	Levodopa: 702 ± 292 mg/day	TTCTA haplotype was associated with high risk for LID (OR=1.54, 95% CI=1.13-2.10, p=0.007)	Rieck M et al, 2012
Case-control	<i>ADORA2A</i> rs2298383 and rs3761422	208 patients with Parkinson disease	Levodopa: up to 701 mg/day	CT/CT dyplotype was associated with lower risk for LID (p<0.05).	Rieck M et al, 2015
Case-control	<i>HOMER1</i> rs4704559, rs10942891 and rs4704560	205 patients with Parkinson disease	Levodopa: 200 mg/day, 1 year	rs4704559 G allele was associated with lower risk for LID(PR=0.62, 95%CI=0.43-0.89, p=0.009) and hallucinations(PR=0.52, 95%CI=0.30-.90,p=0.020).	Schumacher-Schuh AF et al, 2014
Prospective	<i>CYP1A2</i> -3860G>A (*1C), -163C>A (*1F)	108 patients with schizophrenia	Clozapine: stable dose, 3 months	<i>CYP1A2*1F/*1F</i> genotype was associated with seizures induced by clozapine (OR=2.89, 95%CI=1.04-8.02, p=0.042)	Kohlrausch FB et al, 2013
Case-control	<i>BDNF</i> rs6265, rs4923463, rs2049045, rs7103411	92 patients with bipolar disorder; 37 with AIM	Antidepressant: SSRI, tricyclics and venlafaxine.	<i>BDNF</i> polymorphisms were not associated with AIM (p>0.05)	de Aguiar Ferreira A et al, 2010
cross-sectional	<i>CYP2D6, DRD2, HTR2C, LEP, LEPR, MC4R, SCARB2</i> variants	120 psychiatric patients 197 health controls	Risperidone: Dose: n.i.	<i>HTR2C</i> rs6318 C allele was associated with high risk for RIH (p=0.020).	dos Santos Júnior A et al, 2015

AIM: antidepressant-induced mania; ADR: adverse drug reaction; AHR: antiepiletics-induced hypersensitivity reaction; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; CI: confidence interval; LID: levodopa-induced dyskinesia, n.i. not informed; OR: odds ratio; PR: prevalence ratio; RIH: risperidone-induced hyperprolactinemia; SSRI: Selective serotonin reuptake inhibitors.

Table V: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with cardiovascular diseases.

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Prospective cohort	<i>ABCB1</i> , <i>CYP3A4</i> and <i>CYP3A5</i> polymorphisms	116 patients with hypercholesterolemia	Simvastatin: 20 mg/day	<i>ABCB1</i> 1236T, 2677non-G, and 3435T alleles, as well as T-non-G-T haplotype, were associated with lower risk for myalgia induced by simvastatin ($p<0.05$).	Fiegenbaum M et al, 2005
Retrospective cohort	<i>SLCO1B1</i> rs2306283 (c.A388G) rs4149056 (c.T521C)	143 patients with familial hypercholesterolemia	Atorvastatin: 20, 40, 60 and 80 mg/day, 12 months.	<i>SLCO1B1</i> genotypes or haplotypes were not associated with atorvastatin-induced myalgia or abnormal CK plasma levels ($p>0.05$)	Santos PC et al, 2012
Retrospective Cohort	<i>CYP2C9*2</i> <i>CYP2C9*3</i> <i>VKORC1</i> rs9923231 (c.1639G>A)	866 patients (111 taking amiodarone)	Warfarin-based anticoagulant therapy, amiodarone	Amiodarone influences warfarin maintenance dose but is not associated with ADR. <i>CYP2C9</i> and <i>VKORC1</i> variants were not associated with bleeding in patients with concomitant use of amiodarone	Santos PC et al, 2014
Prospective Cohort	<i>NAT2</i> 15 polymorphisms	169 patients with resistant hypertension (RH)	Hydralazine: 150 mg/day (range: 50–300 mg/day).	<i>NAT2</i> slow acetylation (*4/*4, *4/*12, *4/*13, *12/*12, *13/*13 genotypes) was associated with blood pressure reduction and hydralazine-induced adverse effects not specified ($p<0.05$).	Spinasse LB et al, 2014

ADR: adverse drug reaction; CK: creatine kinase.

Table VI: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with transplant

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Retrospective	<i>UGT1A8</i> -999C>T, 255A>G, 277G>A	74 kidney transplant recipients	Immunosuppressive therapy: cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, prednisone and MMF. MMF: 1 to 2 g/d, 30 days	<i>UGT1A8</i> variants were associated with ADR (diarrhea, blood disorders, and infections) 277A allele and H5 haplotype were associated with infections in patients treated with MMF 2g/day (p<0.05)	Betônico GN et al, 2008
Retrospective	<i>ABCC2</i> c.-24C>T and c.3972C>T, <i>CYP2C8*3</i> , <i>CYP2J2</i> c.-76G>T, <i>UGT2B7</i> c.372A>G	148 kidney transplant recipients	Tacrolimus, mycophenolate sodium, prednisone	<i>CYP2J2</i> c.-76T allele was associated with increased risk for treatment-induced nausea and/or vomiting (OR=5.30, 95%CI=1.49-18.79, p<0.05).	Genvigir FDV et al, 2017
Retrospective	<i>PPP3CA</i> rs3730251 (c.249G>A)	148 kidney transplant recipients	Tacrolimus-based therapy, 3 months	<i>PPP3CA</i> c.249G>A variant did not influence the clinical outcomes.	Salgado PC et al, 2017

ADR: adverse drug reactions; CI: confidence interval; MMF: mycophenolate mofetil; OR: odds ratio.

Table VII Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with inflammatory diseases.

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Prospective	<i>TPMT*2</i> (C238G) <i>TPMT*3A</i> (G460A/A719G), <i>TPMT*3C</i> (A719G)	146 patients with Crohn's disease 73 with ulcerative colitis	Antiinflammatory therapy for inflammatory bowel disease (IBD) Azathioprine	<i>TPMT*2</i> and <i>TPMT*3C</i> were not associated with myelotoxicity or hepatotoxicity induced by azathioprine, but a trend towards the elevation of pancreatic enzymes was found.	Carvalho AT et al, 2014

IBD: inflammatory bowel disease; TPMT: thiopurine-methyltransferase.

Table VIII: Genetic polymorphisms associated with ADR, in Brazilian subjects with unknown diseases.

Study design	Gene polymorphisms	Population Sample (n)	Pharmacotherapy (drugs/dose, time, follow up)	Outcomes (main findings)	Reference
Case-control	<i>IL10</i> -1082 G>A, <i>IL4</i> -589 C>T, <i>CTLA4</i> +49A>G, <i>DAO</i> +8956 C>G	55 cases (urticaria and/or angioedema with chemically unrelated NSAIDS) and 97 controls.	Chemically unrelated nonsteroidal anti-inflammatory drugs.	<i>IL10</i> -1082G allele (GG+GA genotypes) was associated with cutaneous hypersensitivity (OR=2.59, 95%CI=1.25-5.38, p=0.01). <i>DAO</i> +8956 GG genotype was associated with protective effect (OR=0.12, 95%CI=0.01-0.97, p=0.04).	Ferreira Vasconcelos LM et al, 2018

CI: confidence interval; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: odds ratio.