



FARMACOGENÉTICA E O MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES EM USO DE OPIOIDES: UMA REVISÃO¹

Maria Eduarda Konageski Siede², Janaína Soder Fritzen³

¹ Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUI como requisito parcial para a obtenção do grau de farmacêutico.

² Maria Eduarda Konageski Siede, Farmacêutica, formada na Universidade Regional do Estado do Rio Grande do Sul - Unijuí, mariaeduarda9843@hotmail.com, Ijuí/Rio Grande do Sul/Brasil

³ Professora do curso de Farmácia da UNIJUI, janaína.fritzen@unijui.edu.br, Ijuí/Rio Grande do Sul/Brasil

RESUMO

Introdução: A farmacogenética verifica a influência de variações genéticas e a resposta aos medicamentos, identificando genes relacionados à eficácia dos fármacos e reações adversas. **Objetivo:** revisar a literatura como a farmacogenética pode ser aplicada na prática clínica de usuários de opioides, permitindo um manejo mais seguro e eficaz. **Metodologia:** Esta revisão integrativa analisou publicações entre 2019 e 2024 nos bancos de dados PubMed e BVS. **Resultados:** Os principais opióides afetados pela farmacogenética incluem codeína, tramadol, hidrocodona, oxicodona, metadona e fentanil, metabolizados por enzimas do citocromo P450 (CYP). Alterações genéticas nessas enzimas podem modificar a biodisponibilidade dos opioides, afetando a segurança das doses. **Conclusão:** Apesar do potencial para otimizar o uso desses fármacos e reduzir riscos, a aplicação clínica da farmacogenética é limitada devido à escassez de estudos. Assim, mais pesquisas são necessárias para integrar essa abordagem à prática médica.

INTRODUÇÃO

Os opioides são medicamentos prescritos para alívio da dor, mas também são comumente usados como drogas ilícitas, resultando em sérios riscos à saúde pública devido a overdoses acidentais e reações adversas que podem causar. Dados do Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA indicam que, em 2021, mais de 100.000 pessoas morreram por overdose de drogas, incluindo opioides prescritos e utilizados de forma ilegal, um aumento de cerca de 17% em relação a 2020 (Ahmad F et al., 2023). As vendas de opioides em farmácias registradas no Brasil aumentaram de 1.601.043 prescrições, em 2009, para 9.045.945, em 2015. Os produtos contendo codeína foram o tipo de prescrição mais prevalente, representando 98,9% e 98,1% das prescrições de opioides investigadas em 2009 e 2015, respectivamente (Krawczyk et al., 2018).



O uso de opioides exige supervisão médica devido ao alto risco de dependência, tolerância e abuso. Essas substâncias agem estimulando inicialmente o sistema de recompensa e levando, com o uso contínuo, ao desenvolvimento de tolerância e dependência, aumentando o risco de sintomas de abstinência (Connors *et al.*, 2021). Em casos de overdose, a ativação excessiva dos receptores opioides causam depressão do sistema nervoso central, resultando em sintomas como supressão respiratória e queda severa da pressão arterial, que podem ser letais (Valentino *et al.*, 2018; Kosten *et al.*, 2002).

O aumento nas mortes causadas pelo uso descontrolado de opioides causou uma série de intervenções de saúde pública, incluindo diretrizes para prescrição e programas educativos que informam tanto profissionais de saúde quanto pacientes sobre os riscos do uso de opioides e estratégias para reduzir o uso inadequado (Governo do Canadá, 2024).

Paralelo a esse aumento no consumo de opioides, surge a possibilidade de maior segurança através da farmacogenética, ou seja, o estudo de como variações genéticas individuais poderiam afetar a resposta aos medicamentos, desempenhando um papel importante no manejo dos opioides. Alterações genéticas nos mecanismos de metabolização e nos receptores de opioides podem explicar por que diferentes pacientes têm respostas e tolerâncias variadas ao uso de opioides, além de potenciais efeitos adversos (Di Nunno *et al.*, 2021).

Diante disso, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura para explorar como a farmacogenética pode ser aplicada na prática clínica de usuários de opioides, permitindo um manejo mais seguro e eficaz.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura em que foram seguidas seis etapas metodológicas: (i) identificação do tema e seleção da questão de pesquisa para realização da revisão integrativa; (ii) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos; (iii) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; (iv) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; (v) interpretação dos resultados; e (vi) apresentação da revisão. Dessa forma, delimitou-se a pergunta norteadora: “Como as variações genéticas que afetam a farmacocinética dos medicamentos ou a farmacodinâmica podem ser úteis para evitar efeitos adversos graves, dependência e efeitos subterapêuticos aos opioides?”.



A busca pelos artigos foi realizada nas bases de dados: U. S. National Library of Medicine (NLM) (Pubmed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) utilizando os seguintes descritores e combinações: (“Pharmacogenetics”) AND (“Opioid Analgesic”) e (“Opioid Overdose”) AND (“Pharmacogenetics”) e (“Cytochrome P-450 enzyme system”) AND (“Pharmacogenetics”) AND (“Opioid”) e seus correspondentes em português. A busca foi realizada no período de agosto a outubro de 2024.

Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2019 a 2024, nos idiomas inglês e português, e que estavam disponíveis na íntegra de forma gratuita. Foram excluídos artigos duplicados nas bases de dados, artigos de revisão bibliográfica e cujo objetivo não era verificar a aplicação da farmacogenética para manejo de pacientes que utilizam medicamentos opioides.

Primeiramente, ocorreu a leitura e avaliação dos títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados eletrônicas. De acordo com os critérios de elegibilidade, selecionaram-se os artigos para leitura completa. Posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra e inclusão final dos artigos.

RESULTADOS

Foram selecionados oito artigos, que compuseram a amostra do estudo e estão descritos no Quadro 1.

Dos estudos incluídos, 2 (25%) artigos foram publicados no ano de 2019 (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019; Smith *et al.*, 2019); 1 (12,5%) em 2022 (Hamilton *et al.*, 2022); 3 (37,5%) em 2023 (Magarbeth *et al.*, 2023; Agulló *et al.*, 2023; Muriel *et al.*, 2023); 2 (25%) em 2024 (Kwon *et al.*, 2024; Thomford *et al.*, 2024).

A maioria dos estudos (37,5%) foram realizados na Espanha (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019; Agulló *et al.*, 2023; Muriel *et al.*, 2023). As demais publicações foram realizadas: 1 (12,5%) na África Ocidental (Thomford *et al.*, 2024); 1 (12,5%) no Canadá (Magabeh *et al.*, 2023); 1 (12,5%) na Arábia Saudita (Kwon *et al.*, 2024); 1 (12,5%) na Flórida (Smith *et al.*, 2019); 1 (12,5%) nos Estados Unidos (Hamilton *et al.*, 2022).

Todos os estudos revisados relataram o CYP2D6 como a principal enzima metabolizadora de opioides, demonstrando que as variações na atividade dessa enzima influenciam



significativamente as características farmacológicas dos opioides. Os estudos investigaram mais de um tipo de opioide, com foco predominantemente no tramadol, oxicodona e fentanil.

Entre os artigos selecionados, 6 (75%) abordaram alterações farmacogenéticas relacionadas aos medicamentos tramadol, fentanil, metadona e oxicodona, destacando sua ampla aplicação clínica (Smith *et al.*, 2019; Hamilton *et al.*, 2022; Magarbeh *et al.*, 2023; Agulló *et al.*, 2023; Kwon *et al.*, 2024; Thomford *et al.*, 2024).

Com relação a análise da influência na farmacogenética, 50% dos artigos selecionados, analisaram a enzima CYP3A4/5, já que alguns opioides são metabolizados pela mesma, como o fentanil e metadona. Destes, 1 (12,5%) estudo verificou estar fortemente influenciados pelas enzimas CYP3A4/5 (Thomford *et al.*, 2024); 1 (12,5%) relata relação entre o CYP3A4 e a variabilidade nos requisitos de dosagem de opioides, eficácia e efeitos adversos (Magarbeh *et al.*, 2023). Ainda, 1 (12,5%) estudo destaca que o fentanil é metabolizado no fígado pelas isoformas CYP3A4 e CYP3A5, indicou que portadores dos polimorfismos CYP3A4*20 e CYP3A4*22 podem apresentar níveis plasmáticos elevados do medicamento, aumentando o risco de toxicidade (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019) e 1 (12,5%) estudo relata que a enzima CYP3A4 está associado a sintomas de abstinência (Muriel *et al.*, 2023).

Em relação à metadona, 1 (12,5%) artigo descreve a participação da enzima CYP2B6 em sua metabolização, associando-a a um maior risco de intoxicação (Magarbeh *et al.*, 2023).

Quadro 1. Dados gerais dos artigos selecionados.

Autor/Ano/ País/Título	Metodologia/ Amostra	Objetivo	Principais Resultados
Thomford <i>et al.</i> , 2024 / África Ocidental / A consideration of CYP2D6 genetic variations in the Ghanaian	Estudo exploratório /106 indivíduos	Investigar variações não relatadas na população ganesa e usar isso para entender a crise de “abuso” do tramadol que está sendo vivenciada atualmente em	Houve 71,7% de representação de metabolismo normal na população de estudo; 26,4% eram metabolismo intermediário e 1,9% eram metabolismo fraco. Indivíduos que possuem metabolismo intermediário podem ter um efeito analgésico reduzido porque metabólitos ativos suficientes não estão



population as a potential ‘culprit’ for the tramadol ‘abuse crisis’		Gana	sendo produzidos pelo CYP2D6.
Saiz-Rodríguez <i>et al.</i> 2019 / Espanha / Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects	Ensaio clínico / 35 indivíduos	Estudar o papel do polimorfismo de enzimas metabolizadoras, transportadores e receptores na farmacocinética, farmacodinâmica e tolerabilidade do fentanil em voluntários saudáveis	Em relação a CYP3A5, há um aumento de duas vezes na exposição sistêmica ao fentanil ligado à presença do alelo CYP3A5*3 Além disso, os indivíduos portadores do alelo CYP3A4*22 apresentaram uma redução de 47% na depuração do medicamento fentanil
Magarbeh <i>et al.</i> , 2023 / Canadá / Pharmacogenetics of lethal opioid overdose: review of current evidence and preliminary results of a pilot study	Estudo piloto / 119 casos	Destacar o uso de farmacogenética como uma ferramenta para prever causas de morte acidental por overdose de opioides	Associação entre os fenótipos do metabolizador CYP2D6 e as concentrações sanguíneas de tramadol, concluindo que a genotipagem do CYP2D6 pode ser importante na identificação da causa de proporções tramadol-metabólito inesperadamente altas ou baixas. Portanto, a genotipagem CYP2D6, CYP2B6 e CYP3A4 pode ser usada como uma ferramenta suplementar para certificar toxicidade de opioides e interpretar concentrações inesperadas de opioides e metabólitos
Kwon e Ha 2024/ Arábia Saudita /	Estudo de coorte / 39 indivíduos	Analisar a associação entre o polimorfismo	Entre os 39 voluntários, os fenótipos metabólicos do CYP2D6 foram classificados



Pharmacogenetic approach to tramadol use in the arab population		genético CYP2D6 e o efeito do tramadol	como metabolizadores intermediários (IM), metabolizadores normais (NM) e metabolizadores ultrarrápidos (UM). sendo 11 (28,2%), 25 (64,1%) e 3 (7,7%) indivíduos, respectivamente. Nenhum metabolizador fraco (PM) foi observado neste estudo
Muriel <i>et al.</i> , 2023 / Espanha / Long-term deprescribing in chronic pain and opioid use disorders patients: pharmacogenetic and sex differences	Estudo transversal observacional / 119 indivíduos	Analisar a eficácia a longo prazo da desprescrição de opioides, levando em consideração o impacto do sexo e da farmacogenética na variabilidade interindividual	As frequências dos fenótipos metabólicos da CYP2D6 foram: 83% (n = 87) metabólito extensivo, 10% (n = 10) metabólicos ultrarrápidos 7% (n = 7) metabólito lento. Dessa forma, espera-se que metabolizadores fracos e ultrarrápidos de CYP2D6 dificilmente obtenham alívio da dor (já que os medicamentos não são convertidos eficientemente em metabólitos ativos) ou experimentem maior toxicidade, respectivamente. Assim, as diretrizes clínicas recomendam testes de genótipo antes da prescrição de tramadol ou codeína, com evidências fracas para oxicodona
Smith <i>et al.</i> , 2019 / Flórida/ CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6	Ensaio clínico / 370 indivíduos	Testar os efeitos da prescrição de opioides guiada por CYP2D6 no controle da dor	O tratamento guiado pela CYP2D6 demonstrou ser viável e produziu melhorias clinicamente relevantes no controle da dor. O benefício da terapia guiada pela CYP2D6 em metabólitos lentos e metabólitos



intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial			intermediários foi suficiente para resultar em uma mudança na intensidade composta da dor que se aproximou da significância em participantes com prescrição de tramadol ou codeína. Pacientes tratados com oxicodona não mostraram efeito de genótipo na CYP2D6. Em contraste, entre metabolismo intermediário e metabolismo fraco tratados com hidrocodona, foi observado tendências para intensidade reduzida da dor guiado pela CYP2D6, sugerindo ser semelhante à codeína e ao tramadol.
Hamilton <i>et al.</i> , 2022 / Estados Unidos Prospective randomized study using pharmacogenetics to personalize postoperative pain medication after hip and knee arthroplasty	Estudo prospectivo randomizado / 140 indivíduos	Determinar se os testes farmacogenéticos podem ser usados para personalizar efetivamente a medicina da dor pós-operatória após a substituição total da articulação	Variações genéticas para medicamentos opioides ocorreram em 22,4% dos pacientes. A oxicodona e o tramadol são metabolizados pela via do gene CYP2D6, e 79,3% dos pacientes apresentaram fenótipos normais. Já 14,3% dos pacientes eram metabolizadores fracos, reduzindo potencialmente a eficácia desses medicamentos para a dor. Além disso, 2,9% dos pacientes apresentaram o fenótipo para metabolismo intermediário ou parcial do tramadol. Outros 3,6% dos pacientes apresentaram uma resposta rápida ou ultrarrápida para CYP2D6, resultante de atividade enzimática excessiva.



Agulló <i>et al.</i> , 2023/ Espanha Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain outcomes and comorbid mental health: a randomized, double-blind, controlled study	Estudo clínico randomizado/ 60 indivíduos	Avaliar a eficácia e a segurança da terapia com opioides guiada por farmacogenética analisando as mudanças clínicas em pacientes com dor crônica após 3 meses de tratamento com opioides.	Os resultados presentes mostraram que o grupo tratado com informação genética da CYP2D6 indicou uma intensidade de dor significativamente menor e melhora física da função em comparação com o grupo tratado convencionalmente. Além disso, a influência da farmacogenética na farmacocinética analgésica pode ser um fator determinado na compreensão da resposta analgésica interindividual
---	---	---	---

DISCUSSÃO

Os principais opioides cuja farmacocinética é influenciada pela farmacogenética incluem codeína, tramadol, hidrocodona, oxicodona, metadona e fentanil, com diferentes enzimas do citocromo P450 (CYP) desempenhando papéis cruciais no metabolismo. A CYP2D6 é responsável pela conversão da codeína em morfina e do tramadol em O-desmetiltramadol, ambos metabólitos ativos que conferem efeito analgésico. Hidrocodona e oxicodona também dependem do CYP2D6 para formar seus metabólitos ativos, hidromorfona e oximorfona, respectivamente. Já a metadona é predominantemente metabolizada pela CYP3A4, enquanto o metabolismo do fentanil envolve tanto a CYP3A4 quanto a CYP2B6. Alterações genéticas que modulam a atividade dessas enzimas podem impactar significativamente a eficácia e a segurança dos opioides, tornando necessário o ajuste personalizado da terapia (Muriel *et al.*, 2023; Thomford *et al.*, 2024).

Quadro 2. Medicamentos opioides identificados e enzimas envolvidas nas alterações terapêuticas

Opioide	Enzima	Alelo	Metabolismo	Consequência
Tramadol	CYP2D6	2	Rápido	Ineficácia Terapêutica
Tramadol	CYP2D6	4	Inativo	Ineficácia Terapêutica



Tramadol	CYP2D6	10	Lento	Intoxicação
Metadona	CYP2B6	4	Lento	Intoxicação
Metadona	CYP2B6	9	Rápido	Ineficácia Terapêutica
Metadona	CYP2B6	6	Lento	Intoxicação
Fentanil	CYP3A4	20	Lento	Intoxicação
Fentanil	CYP3A4	22	Lento	Intoxicação
Oxicodona	CYP3A5	3	Lento	Intoxicação

A enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) desempenha um papel fundamental no metabolismo de medicamentos. O gene que codifica o CYP2D6 apresenta alta variabilidade genética, com mais de 130 variantes conhecidas. Essa enzima é responsável por metabolizar cerca de 25% dos medicamentos usados na prática clínica, incluindo diversos opioides. Sua relevância está ligada ao impacto direto na biodisponibilidade, eficácia dos medicamentos e possíveis efeitos colaterais (Zanger *et al.*, 2004; Leppert *et al.*, 2011). Os fenótipos associados ao CYP2D6 são classificados em quatro categorias principais: metabolizadores fracos (PM), que geralmente possuem dois alelos não funcionais; metabolizadores intermediários (IM), com um alelo funcional e outro não funcional; metabolizadores extensivos (ME), que apresentam dois alelos funcionais; metabolizadores ultrarrápidos (UM), caracterizados por rearranjos cromossômicos que resultaram em múltiplas cópias de alelos funcionais (Crews *et al.*, 2014).

Em estudo realizado por Hamilton e colaboradores (2022), entre os pacientes avaliados, 79,3% apresentaram fenótipos normais, processando medicamentos com metabolismo regular e efeitos colaterais típicos. Por outro lado, 14,3% foram classificados como metabolizadores fracos, com incapacidade de produzir a necessidade enzimática, o que pode comprometer a eficácia dos medicamentos. Além disso, 2,9% apresentaram fenótipo de metabolismo intermediário ou parcial, enquanto 3,6% apresentaram metabolismo rápido ou ultrarrápido devido a uma atividade enzimática elevada do CYP2D6.

A literatura descreve uma grande variação genética entre os indivíduos, indicando que isso pode estar relacionado com as diferentes populações de estudo e as diferentes metodologias utilizadas. Estudo realizado por Agulló e colaboradores (2023) demonstrou uma relação na



variabilidade genética da enzima CYP2D6 com diferentes tipos de metabolismo. Os resultados mostraram que 2% dos indivíduos apresentaram metabolismo ineficaz, 21% tiveram baixo efeito terapêutico, 24% alcançaram o efeito terapêutico esperado, enquanto 3% dos participantes desenvolveram intoxicação. Esses achados destacam a variabilidade interindividual nas respostas terapêuticas e reforçam a importância da farmacogenética para personalizar o tratamento.

Já Magarbeh e colaboradores (2023) destacam que a CYP2D6 foi a responsável por mortes relacionadas ao uso de oxicodona. Além disso, afirma que uma redução na eficácia do tramadol está atrelado ao aumento no número de alelos funcionais do CYP2D6. Essas variações fenotípicas ajudam a explicar diferenças importantes entre indivíduos na metabolização de medicamentos que dependem da CYP2D6 (Crews *et al.*, 2014).

O alelo CYP2B6*4 está associado a uma função enzimática aumentada, enquanto o alelo CYP2B6*5 reduz essa atividade. O haplótipo CYP2B6*6, que resulta da combinação dos alelos 4 e 9, é o mais comum e possui relevância clínica, levando a uma expressão e atividade reduzidas do CYP2B6 no fígado. A literatura (Bunten *et al.*, 2011) associou esse haplótipo a um risco maior de fatalidades acidentais relacionadas ao uso de metadona.

Como a CYP3A4 é a principal enzima responsável pelo metabolismo do fentanil, variantes em seu gene codificador tem associação com a disposição desse medicamento. Portadores de CYP3A4*20 e CYP3A4*22, dois polimorfismos, podem apresentar níveis mais altos do fármaco original, já que a CYP3A4*22 leva à baixa atividade hepática do CYP3A4 (Westlind-Johnsson *et al.*, 2006).

A CYP3A5 possui um alelo não funcional mais comum, a CYP3A5*3. Este alelo causa *splicing* alternativo, ou seja, é um mecanismo celular que permite a produção de diferentes proteínas a partir de um único gene, produzindo uma proteína encurtada e níveis mais elevados de metabólitos. Em relação ao seu efeito sobre o fentanil, a CYP3A5*3 é conhecido por causar um aumento na exposição sistêmica à droga (Koolen *et al.*, 2017).

A variabilidade genética tem um impacto significativo na resposta terapêutica, uma vez que diferentes variantes genéticas influenciam a atividade das enzimas responsáveis pelo metabolismo de medicamentos, como as enzimas do sistema CYP450. Estudos demonstram que indivíduos apresentam diferentes perfis metabólicos, como metabolizadores rápidos,



lentos ou intermediários, o que pode afetar a eficácia e segurança dos fármacos. A variabilidade do CYP2D6 tem sido associada a diferenças na metabolização de opioides, como tramadol e oxicodona, com metabolizadores lentos apresentando risco de ineficácia terapêutica e os ultrarrápidos, risco de toxicidade (Hamilton *et al.*, 2022; Magarbeh *et al.*, 2023). Essa variabilidade genética sublinha a importância de incorporar a farmacogenética na prática clínica para otimizar o tratamento, minimizar reações adversas e intoxicações causadas por esses medicamentos (Saiz-Rodriguez *et al.*, 2019; Agulló *et al.*, 2023).

CONCLUSÕES

Variantes genéticas das enzimas responsáveis pelo metabolismo e transporte de opioides podem afetar diretamente a biodisponibilidade desses medicamentos e os limites entre doses terapêuticas e tóxicas, evidenciando a importância dessa área de pesquisa.

Embora existam evidências de que a farmacogenética pode melhorar a seleção e a dosagem de opioides, bem como, reduzir os riscos e melhorar a eficácia do tratamento, esta abordagem ainda é pouco explorada na prática clínica. A escassez de estudos prospectivos e ensaios clínicos de grande escala limita sua adoção, destacando a necessidade de avanços para integrar completamente a farmacogenética à prática médica.

PALAVRAS-CHAVE: analgésicos opioide; overdose de Opiáceos; sistema enzimático do citocromo P-450; Uso Excessivo de Medicamentos Prescritos.

REFERÊNCIAS

AGULLÓ, L. *et al.* Pharmacogenetic guided opioid therapy improves chronic pain outcomes and comorbid mental health: a randomized, double-blind, controlled study. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 13, p. 10754, 2023.

AHMAD, F.; ROSSEN, L. M.; SUTTON, P. Contagens provisórias de mortes por overdose de drogas. **National Center for Health Statistics**, 2023.

BUNTEN, H. *et al.* A variabilidade interindividual na prevalência de variações dos genes OPRM1 e CYP2B6 pode identificar populações suscetíveis a medicamentos. **Journal of Analytical Toxicology**, v. 35, p. 431-437, 2011.



CONNORS, N. J. *et al.* Potencial aditivo relativo de agentes analgésicos opioides. ***Pain Control***, v. 11, n. 2, p. 201-215, mar. 2021.

CREWS, K. R. *et al.* Diretrizes do consórcio de implementação de farmacogenética clínica para genótipo do citocromo P450 2D6 e terapia com codeína: atualização de 2014. ***Clinical Pharmacology & Therapeutics***, v. 95, n. 4, p. 376-382, abr. 2014.

DI NUNNO, N. *et al.* Farmacogenética e toxicologia forense: um novo passo em direção a uma abordagem multidisciplinar. ***Toxics***, v. 9, p. 292, 2021.

GAEDIGK, A. *et al.* Predição do fenótipo CYP2D6 a partir do genótipo em populações mundiais. ***Genetics in Medicine***, v. 19, n. 1, p. 69-76, jan. 2017.

GOVERNO DO CANADÁ. Danos relacionados a opioides e estimulantes no Canadá. Canadá: [s.n.], 2024.

HAMILTON, W. G. *et al.* Prospective randomized study using pharmacogenetics to customize postoperative pain medication following hip and knee arthroplasty. ***Journal of Arthroplasty***, v. 37, n. 6S, p. S76-S81, jun. 2022.

KOOLEN, S. L.; VAN DER RIJT, C. C. Existe um papel para a farmacogenética na dosagem de fentanil? ***Pharmacogenomics***, v. 18, n. 5, p. 417-419, 2017.

KOSTEN, T. R.; GEORGE, T. P. A neurobiologia da dependência de opioides: implicações para o tratamento. ***Science Practice Perspective***, v. 1, n. 1, p. 13-20, jul. 2002.

KRAWCZYK, N. *et al.* Rising trends of prescription opioid sales in contemporary Brazil, 2009-2015. ***American Journal of Public Health***, v. 108, n. 5, p. 666-668, mar. 2018.

KWON, C. H.; HA, M. W. Pharmacogenetic approach to tramadol use in the Arab population. ***International Journal of Molecular Sciences***, v. 25, n. 16, p. 8939, ago. 2024.

LEPPERT, W. CYP2D6 no metabolismo de opioides para dor leve a moderada. ***Pharmacology***, v. 87, n. 5-6, p. 274-285, 2011.

MAGARBEH, L. *et al.* Pharmacogenetics of lethal opioid overdose: review of current evidence and preliminary results from a pilot study. ***Journal of Personalized Medicine***, v. 13, n. 6, p. 918, maio 2023.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. ***Texto & Contexto Enfermagem***, v. 17, n. 4, p. 758-764, out.-dez. 2008.



MURIEL, J. *et al.* Long-term deprescription in chronic pain and opioid use disorder patients: pharmacogenetic and sex differences. *Acta Pharmaceutica*, v. 73, n. 2, p. 227-241, jun. 2023

SAIZ-RODRÍGUEZ, M. *et al.* Polymorphisms associated with fentanyl pharmacokinetics, pharmacodynamics and adverse effects. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 124, n. 3, p. 321-329, mar. 2019.

SMITH, D. M. *et al.* CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genetics in Medicine*, v. 21, n. 8, p. 1842-1850, ago. 2019.

THOMFORD, N. E. *et al.* A consideration of CYP2D6 genetic variations in the Ghanaian population as a potential “culprit” for the tramadol “abuse crisis”. *BMC Medical Genomics*, v. 17, n. 1, p. 28, jan. 2024.

VALENTINO, R. J.; VOLKOW, N. D. Desembaraçando a complexidade da função do receptor opioide. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 13, p. 2514-2520, dez. 2018.

WESTLIND-JOHNSSON, A. *et al.* Identificação e caracterização de CYP3A4*20, um novo alelo raro de CYP3A4 sem atividade funcional. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 79, n. 4, p. 339-349, abr. 2006.

ZANGER, U. M.; RAIMUNDO, S.; EICHELBAUM, M. Citocromo P450 2D6: visão geral e atualização em farmacologia, genética, bioquímica. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 369, n. 1, p. 23-37, jan. 2004.