

Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas

Elisabeth Aparecida Audi* e Flávia Daniela Pussi

Departamento de Farmácia e Farmacologia, Universidade Estadual de Maringá, Av. Colombo, 5790, 87020-900, Maringá-Paraná, Brazil. email: eaaudi@uem.br. *Author for correspondence.

RESUMO. A administração de uma droga em seres humanos, muitas vezes, gera uma resposta farmacológica inesperada, que pode ser determinada pela concentração plasmática anormal da mesma, podendo produzir, como consequência, vários efeitos indesejáveis. A avaliação deste fato revela que tais efeitos podem estar diretamente relacionados ao processo de biotransformação. A biotransformação de drogas envolve reações bioquímicas específicas, em que cada etapa conta com a participação de seqüências enzimáticas altamente ordenadas. A produção dessas enzimas, por sua vez, é determinada geneticamente através de processos de tradução e transcrição. Uma anormalidade nos genes codificadores da produção enzimática responsável pela biotransformação de drogas pode gerar alterações na resposta terapêutica. Além disso, inúmeras substâncias podem interferir no processo de biotransformação, através da inibição ou da indução de enzimas responsáveis pelo mesmo. O propósito deste trabalho é ressaltar a biotransformação como uma das principais etapas farmacocinéticas responsáveis pela atividade terapêutica das drogas e analisar os fatores genéticos que possam interferir neste processo.

Palavras-chave: biotransformação, CYP450, isoenzimas, polimorfismo genético.

ABSTRACT. Biotransformation of drugs. Drug administration to human beings often generates an unexpected pharmacological response that may be determined by its abnormal plasmatic concentration and may consequently produce several undesirable effects. The analysis of this fact reveals that these effects are directly connected with the biotransformation process. Biotransformation of drugs generally involves specific biochemical reactions in each of whose stages highly ordered enzymatic sequences participate. The production of these enzymes in its turn is genetically determined through translation and transcription processes. An abnormality in the codifying genes of the enzyme production responsible for the biotransformation of drugs may generate alterations in the therapeutical response. Moreover, many substances may interfere in the biotransformation process through inhibition or induction of the enzymes responsible for the metabolism of drugs. Thus the aim of this paper is to emphasize biotransformation as one of the major pharmacokinetic stages responsible for drug therapeutic activity and analyze the genetic factors that may interfere in this process.

Key words: biotransformation, CYP 450, isoenzymes, genetic polymorphism.

A biotransformação de drogas envolve reações bioquímicas específicas, sendo que cada etapa tem a participação de seqüências enzimáticas altamente ordenadas.

O destino de uma droga no organismo depende de diversos fatores, tais como: taxa de absorção, proporção de ligação a proteínas séricas, distribuição para órgãos, transferência através de membranas plasmáticas, interação com receptores e organelas celulares, biotransformação e excreção (Thompson e Thompson, 1990; Toledo Filho e Vieira, 1990). Em cada um desses processos ocorrem reações

específicas catalizadas por enzimas, cuja produção é determinada geneticamente. Assim, através de processos de transcrição e tradução, alguns genes controlam a produção de enzimas que atuam especificamente nas diferentes etapas da farmacocinética das drogas (Nora *et al.*, 1985; Lehninger *et al.*, 1995; Korolkovas e Burckhalter, 1988).

Uma anormalidade genética sobre os genes que controlam a produção de enzimas responsáveis da biotransformação de drogas pode gerar alterações na resposta desses compostos, fazendo com que a

administração de uma droga produza respostas inesperadas, determinadas por uma concentração plasmática anormal da droga (Beçak e Frota Pessoa, 1973; Beiguelman, 1983; De Lúcia *et al.*, 1988 A).

Dessa forma, alterações genotípicas podem causar reações que vão desde ausência de resposta terapêutica até a toxicidade, e a genética é a base para que se possa analisar as extremas variações observadas na prática clínica do tratamento medicamentoso (Maes *et al.*, 1997; Frota-Pessoa e Otto, 1984).

Várias enzimas diferentes podem atuar no processo de biotransformação de drogas. Fazendo-se a homogeneização do tecido hepático e, em seguida, a separação fracionada do homogenado, pode-se obter três frações de interesse farmacológico: a fração mitocôndrica, a fração microssômica e a fração solúvel. O sistema citocromo P450 faz parte da fração microssômica e é responsável pelas reações de oxidação de inúmeras drogas, desempenhando papel fundamental na biotransformação (Korolkovas e Burckhalter, 1988; DeLucia *et al.*, 1988 A).

Um sistema de nomenclatura foi desenvolvido para o citocromo P450, sendo que suas isoenzimas são reunidas em subgrupos tendo em vista as semelhanças nas seqüências de aminoácidos. O prefixo CYP é usado para designar o sistema citocromo P450. As isoenzimas são classificadas dentro de famílias e subfamílias. Um numeral arábico depois do prefixo CYP indica a família (por exemplo, CYP2). Depois do numeral arábico, há uma letra que representa uma subfamília (por exemplo, CYP2D). O último dígito do sistema de nomenclatura do citocromo P450 é um numeral arábico que designa a isoenzima específica (por exemplo, CYP2D6).

Uma família é constituída por enzimas que compartilham pelo menos 36% da seqüência de aminoácidos. As subfamílias são formadas por enzimas com mais de 70% de similaridade na seqüência de aminoácidos (Hara e Rocha, 1998; Riesenman, 1995).

Até o momento são conhecidas 11 famílias do citocromo P450 humano, que incluem 30 enzimas ou citocromos diferentes. Apenas as famílias CYP1, CYP2 e CYP3 são importantes na biotransformação de drogas. Dentro dessas famílias, as isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A3/4 são reconhecidamente as mais importantes para o metabolismo de drogas.

As famílias de isoenzimas CYP1, CYP2 e CYP3 estão envolvidas em diversas reações da fase I do metabolismo, incluindo hidroxilação, demetilação e dealquilação. Essas reações metabólicas não são específicas para uma isoenzima. Por exemplo,

CYP2D6 está envolvida nas reações de hidroxilação, O-demetilação e possivelmente, N-dealkilação. CYP3A3/4 está envolvida nas reações de N-dealkilação e demetilação (Riesenman, 1995).

Muitas substâncias exógenas ou endógenas podem ser substratos de isoenzimas P450, ou seja, ser metabolizadas por elas. Em geral, um fármaco pode ser substrato de uma única isoenzima CYP450 ou de mais de uma, seja em um dado momento ou simultaneamente. Além disso, pode ser substrato de uma isoenzima CYP450 e atuar como inibidor da mesma. Atuando como inibidor da atividade das isoenzimas, pode provocar interações potenciais com outros fármacos. Um fármaco pode ainda, inibir uma isoenzima CYP450 que não esteja relacionada com o seu processo de biotransformação. Finalmente, uma substância pode induzir um aumento na atividade de certa isoenzima, sendo ou não substrato da mesma (Hara e Rocha, 1998).

Polimorfismo genético

A constatação de que, pelo menos em parte, a variabilidade na biotransformação de drogas é determinada geneticamente permitiu uma melhor compreensão do papel desempenhado pelas isoenzimas específicas do citocromo P450. Este conhecimento teve início com a descoberta de que o antiarrítmico, esparteína e o antihipertensivo debrisoquina são metabolizados em um padrão polimórfico de base genética, que determinam grupos de indivíduos cujo metabolismo pode ser lento ou rápido. Posteriormente, descobriu-se que a velocidade da oxidação da esparteína e da hidroxilação da debrisoquina estão sob o controle de um único gene responsável pela codificação de CYP2D6.

Também estão sujeitas a polimorfismo genético as atividades de CYP2C19 e CYP2E1, apesar desta última não estar diretamente envolvida no metabolismo de drogas (Cohen e De Vane, 1996; Dahl *et al.*, 1993; De Vane, 1994; Hara e Rocha, 1998).

Desse modo, pode-se considerar a existência de diferentes grupos de indivíduos quanto ao perfil metabólico para uma determinada enzima do sistema CYP450: os metabolizadores lentos (MLs), que possuem características autossômicas recessivas; os metabolizadores rápidos (MRs), que têm atividade enzimática normal ou aumentada e que possuem características autossômicas dominantes (Coutts, 1994; Hara e Rocha, 1998) e ainda, um subgrupo de metabolizadores ultrarrápidos para CYP2D6. Este último promove uma capacidade metabólica muito aumentada, necessitando de doses

medicamentosas excessivamente maiores do que as usuais para o efeito terapêutico desejado (Aklillu *et al.*, 1996; Hara e Rocha, 1998).

Quanto às manifestações fenotípicas, indivíduos MLs apresentam uma menor taxa de biotransformação dos fármacos metabolizados através da enzima polimórfica, e este fato os coloca em risco de sofrerem reações tóxicas quando usam doses terapêuticas de drogas metabolizadas por esta via. Cerca de 10% da população caucasiana são MLs para CYP2D6. Esta porcentagem é menor entre os negros e asiáticos (Bertilsson *et al.*, 1992). Em contraste, em relação ao CYP2C19, apenas 3 a 5% dos caucasianos, mas 18 a 20% dos negros e asiáticos não processam CYP2C19 devido a uma mutação genética e são considerados MLs. Algumas pessoas são MLs tanto para CYP2D6 quanto para CYP2C19, apresentando, portanto, maior risco de reações adversas e intoxicação quando fizerem uso de drogas metabolizadas por estas isoenzimas (Bertilsson *et al.*, 1997).

Os indivíduos MRs com atividade enzimática aumentada e os metabolizadores ultrarrápidos, por sua vez, apresentam risco de ausência de resposta terapêutica quando administradas doses usuais de drogas metabolizadas por isoenzimas sujeitas a polimorfismo, necessitando de doses excessivamente maiores que as usuais para a obtenção do efeito terapêutico desejado (Bertilsson *et al.*, 1992; Ereshefsky *et al.*, 1995; Riesenman, 1995). Cerca de 10% da população caucasiana são MRs com atividade enzimática aumentada para CYP2D6 (Lima, 1988).

Denomina-se drogas de teste, fármacos que são substratos específicos de uma isoenzima, e por isso são utilizados para medir sua atividade. Por exemplo, dentre as drogas de teste utilizadas para medir a atividade de CYP2D6 pode-se citar a debrisoquina, a esparteína e o dextrometorfano (um antitussígeno). Para o citocromo 2C19, a mefenitoína (um anticonvulsivante) é o substrato-modelo (Lerena *et al.*, 1993).

A utilização das drogas de teste possibilitou a realização de avaliações de atividade de isoenzimas específicas do sistema CYP450 e a distinção dos indivíduos quanto ao seu padrão de biotransformação (Bertilsson e Aberg-Wisted, 1983).

A inferência da atividade enzimática *in vivo* é feita dividindo-se a concentração urinária da droga em questão pela concentração urinária do metabólito. O procedimento de determinação do fenótipo para 2D6 é relativamente simples e não-invasivo. Por exemplo, o dextrometorfano é administrado via oral e a urina é coletada por um determinado período de tempo. As concentrações urinárias de

dextrometorfano e dextrorfano (metabólito O-desmetilado) são determinadas para a verificação da proporção entre o composto mãe e seu metabólito e detecção de indivíduos MLs ou MRs (Estévez *et al.*, 1996).

As drogas de teste podem ser usadas também para estudar os efeitos inibitórios de uma segunda droga (droga X) sobre o metabolismo das isoenzimas CYP450. Por exemplo, considerando que a debrisoquina é metabolizada por CYP2D6 e convertida em 4-hidroxidebrisoquina, a inibição da droga X sobre CYP2D6 pode ser calculada pela medida da concentração plasmática de debrisoquina antes e depois da administração da droga X em um indivíduo. As alterações que ocorrem na relação debrisoquina/metabólito hidroxilado indicam o potencial de inibição da droga X sobre o citocromo 2D6 (Riesenman, 1995).

A atividade das enzimas que compõem o complexo do sistema CYP450 pode ser inibida ou induzida por drogas, provocando variações na resposta terapêutica e ganha importância adicional nas associações de drogas. Assim, uma droga inibidora do metabolismo de um substrato de 2D6 em MRs poderá influenciar a resposta terapêutica normalmente diminuída ou ausente nestes indivíduos, no sentido de aumentá-la. Por outro lado, não influenciará a resposta terapêutica normalmente aumentada em MLs, quando esses MLs não possuírem enzimas para ser inibida (Meyer *et al.*, 1996). Vale ressaltar para uma melhor compreensão, que os indivíduos MLs podem ter ausência de certa isoenzima ou apresentar a mesma com atividade deficiente.

Isoenzimas P450

CYP 1A2. Ainda não existe constatação da existência de polimorfismo envolvendo a isoenzima CYP1A2 devido à ausência de uma droga de teste padrão para esta análise *in vivo*. Isto significa que, até o momento, nenhuma substância que seja exclusivamente metabolizada por este citocromo foi identificada.

O metabolismo oxidativo da cafeína tem sido utilizado como teste de detecção *in vivo* da atividade de CYP1A2, apesar de outras isoenzimas, como CYP2E1 e CYP3A3/4, também contribuírem, embora em menor proporção, para o seu metabolismo. Apesar desta limitação, a cafeína continua a ser o único teste *in vivo* existente para avaliar a atividade da isoenzima 1A2 (Riesenman, 1995). A desmetilação do analgésico fenacetina tem sido utilizada como teste *in vitro* para caracterizar os efeitos indutor ou inibidor de diversas drogas sobre essa isoenzima (Ozdemir *et al.*, 1998).

Até o momento, poucos substratos de CYP1A2 foram identificados. Dentre as drogas metabolizadas por este citocromo, pode-se citar os antipsicóticos clozapina e haloperidol, os analgésicos fenacetina e paracetamol, o anticoagulante R-warfarin, o beta-bloqueador propranolol, e o broncodilatador teofilina (Ereshefsky *et al.*, 1995). O CYP1A2 catalisa também a biotransformação de alguns antidepressivos, como por exemplo amitriplina, clomipramina, imipramina e fluvoxamina (Hara e Rocha, 1998).

Em estudos com microsomas hepáticos humanos, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) citalopram, N-demetilcitalopram, fluoxetina, norfluoxetina, paroxetina, venlafaxina e sertralina mostram-se inibidores fracos da demetilação da fenacetina (substrato de CYP1A2) à paracetamol (Coutts, 1994; Preskorn, 1997). A fluvoxamina, além de substrato de CYP1A2, inibe de forma clinicamente significativa esta isoenzima. Sua utilização concomitante a substratos de CYP1A2 produz efeitos tóxicos (Daniel *et al.*, 1994). Por outro lado, a fumaça do cigarro é um potente indutor de sua atividade (Hara e Rocha, 1998).

CYP2C9. Ainda não foi encontrado um substrato-modelo para avaliar a atividade da CYP2C9 *in vivo* ou “*in vitro*”, o que não nos permite saber se ela está polimorficamente distribuída (Riesenman, 1995).

Apesar da importância clínica das interações medicamentosas, poucos estudos têm sido conclusivos a respeito do efeito inibidor de drogas sobre essa isoenzima, devido justamente à ausência de uma droga de teste. O inibidor seletivo de recaptação de serotonina, a fluoxetina, é até o momento o único inibidor potente da atividade dessa isoenzima conhecido (Hara e Rocha, 1998).

Como no caso do CYP1A2, poucos substratos foram identificados para a isoenzima CYP2C9, incluindo o anticoagulante R-warfarin e o hipoglicemiante tolbutamina (Ereshefsky *et al.*, 1995).

CYP2C19. Dentre os membros da família CYP2C, foi constatado que a isoenzima CYP2C19 está polimorficamente distribuída. Este fato pode ser comprovado a partir dos dados de diferenças encontradas em populações que não possuem essa isoenzima devido a uma mutação genética já citada anteriormente, lembrando que em muitos outros casos, a enzima pode estar presente com atividade reduzida. O resultado deste defeito é que estes indivíduos são MLs para 2C19 e podem desenvolver

efeitos adversos ou tóxicos quando tratados com drogas que sejam substratos dessa isoenzima (Morinobu *et al.*, 1997; Riesenman, 1995). A mefenitoína constitui-se em um substrato modelo utilizado como droga de teste *in vivo* para determinar o fenótipo de indivíduos em relação à CYP2C19 (Riesenman, 1995).

Dentre os substratos para essa isoenzima já determinados, podemos citar o benzodiazepínico diazepam, o beta-bloqueador propranolol e o inibidor bomba prótons omeprazol, os antidepressivos clomipramina, imipramina, amitriptilina e moclobemida (Hara e Rocha, 1998).

CYP3A3/4. Os citocromos CYP3A3 e CYP3A4 apresentam 99% da sequência de aminoácidos semelhantes e por isso são denominados conjuntamente como CYP3A3/4. Em conjunto, representam aproximadamente 25% do sistema CYP450 no fígado (Hara e Rocha, 1998; Riesenman, 1995).

Ainda não está esclarecido se existe polimorfismo genético para a isoenzima CYP3A3/4 (Bertilsson *et al.*, 1997; Riesenman, 1995).

O CYP3A3/4 é responsável pelo metabolismo oxidativo de uma grande quantidade de substâncias como os benzodiazepínicos midazolam e alprazolam, bloqueadores dos canais de cálcio, antiarrítmicos, antibióticos, anticonvulsivantes, os antiarrítmicos lidocaína, propafenona e quinidina; os anti-histamínicos astemizole e terfenadina; o antipsicótico clozapina; os bloqueadores dos canais de cálcio diltiazem, felodipina, nifedipina e verapamil; os antidepressivos amitriptilina, clomipramina e imipramina, sertralina e nefazodona e ainda a carbamazepina, a cisaprida, a eritromicina, o etinilestradiol e o tamoxifeno (Ereshefsky *et al.*, 1995; Hara e Rocha, 1998).

Os fármacos eritromicina, midazolam e omeprazol são utilizados como drogas de teste *in vivo* para medir a atividade da isoenzima em questão (Bertilsson *et al.*, 1997). O cetoconazol, a fluvoxamina e a nefazodona são potentes inibidores da atividade de CYP3A3/4, enquanto a carbamazepina e a fenitoína são fármacos indutores de sua atividade (Bertilsson *et al.*, 1997). Curiosamente, segundo Riesenman (1995), o suco de uva também inibe fortemente essa isoenzima.

CYP2D6. O CYP2D6 é a isoenzima mais estudada dentre todas aquelas que compõem o sistema CYP450. Várias pesquisas realizadas mostram um polimorfismo genético inerente a sua atividade (Bertilsson *et al.*, 1997; Chen *et al.*, 1996; Vormfelde *et al.*, 1997).

A esparteína, a debrisoquina e o dextrometorfano são as drogas de teste utilizadas para avaliar o metabolismo de CYP2D6. Entre as drogas metabolizadas por CYP2D6, estão o analgésico tramadol, os antiarrítmicos esparteína, mexiletina e propanofenona, os antipsicóticos clozapina, haloperidol, risperidona e tioridazina, os beta-bloqueadores metoprolol, propranolol e timolol, o opiáceo codeína, o antitussígeno dextrometorfano, os antidepressivos fluoxetina, fluvoxamina, citalopram, paroxetina, amitriptilina, clomopramina, desipramina, imipramina, nortriptilina, maprotilina, venlafaxina, o antihipertensivo debrisoquina e o antidiabético fenformina. (Bertilsson *et al.*, 1997; Ereshefsky *et al.*, 1995; Hara e Rocha, 1998; Lopez-Munoz *et al.*, 1997).

A quinidina, a fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da atividade de CYP2D6, podendo levar a interações medicamentosas quando utilizadas com outros fármacos metabolizados por essa isoenzima (Riesenman, 1995).

As isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19 são importantes para o metabolismo de fármacos, visto que metabolizam um elevado número dessas drogas e são as únicas que comprovadamente estão sujeitas a intenso polimorfismo genético. Esse polimorfismo afetará a resposta terapêutica de pacientes tratados com drogas biotransformadas por essas isoenzimas polimórficas (De Vane, 1994).

Para que se avalie o grau de atividade de certa isoenzima P450 e o polimorfismo genético a ela inerente deve ser escolhida uma droga que seja apenas substrato da isoenzima em questão e que não atue inibindo ou induzindo sua atividade, de forma a evitar que outros fatores interfiram na validade do experimento.

Em síntese, as variações na resposta a drogas manifestadas por toxicidade, efeitos adversos e ausência de resposta terapêutica podem estar relacionadas à inibição ou à indução dessas isoenzimas por drogas, ou ainda podem ser oriundas do polimorfismo envolvendo os genes que codificam tais enzimas. Assim, quando se observa uma resposta terapêutica anormal a uma droga, ou à associação de drogas, o processo de biotransformação pode ser a chave para desvendar os possíveis problemas.

Referências bibliográficas

- Aklillu, E.; Persson, I.; Bertilsson, L.; Ingelman, I.; Johansson, I.; Persson, I.; Rodriguez, F. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 278:441-446, 1996.
- Beçak, W.; Frota-Pessoa, O. Farmacogenética. In: Beçak, W.; Frota-Pessoa, O. *Genética médica*. São Paulo: Sarvier, 1973. p. 81-90.
- Beiguelman, B. Farmacogenética. In: Beiguelman, B. *Farmacogenética e sistemas sanguíneos eritrocitários*. Rio de Janeiro: Guanabara Kogan-FUNCAMP, 1983. p. 2-78.
- Bertilsson, L.; Aberg-Wisted, A. The debrisoquine hydroxylation test predicts steady-state plasma levels of desipramine. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 15:388-390, 1983.
- Bertilsson, L.; Lou, Y.Q.; Du, Y. L. *et al.* Pronounced differences between native chinese and swedish populations in the polymorphic hidroxylation of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31:388-397, 1992.
- Bertilsson, L.; Dahl, M.L.; Tybring, G. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Psychiatr. Scand.*, 95(suppl. 391):14-21, 1997.
- Chen, S.; Chou, W. H.; Blouin, R. A.; Mao, Z.; Humphries, L.L.; Meek, Q.C.; Neill, J.R.; Martin, W.; Wedlund, P.J. The cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) enzyme polymorphism: screening costs and influence on clinical outcomes in psychiatry. *Clin. Pharmacol. Ther.*, nov.; 60(5):522-534, 1996.
- Cohen, I.J.; De Vane, C.L. Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Ann. Pharmacother.*, 30(12):1471-1480, 1996.
- Coutts, R.T. Polymorphism in the metabolism of drugs, including antidepressant drugs: comments on phenotyping. *J. Psych. Neurosc.*, 19(1):30-44, 1994.
- Dahl, M.L.; Iselius, L.; Alm, C. Polymorphic 2-hydroxylation of desipramine. a population and family study. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 44:445-450, 1993.
- Daniel, D.G.; Randolph, C.; Jaskiw, G. Coadministration of fluvoxamine increases serum concentration of haloperidol. *J. Clin. Pharmacol.*, 14(5):340-343, 1994.
- De Vane, C.L. Pharmacogenetics and drug metabolism of newer antidepressant agents. *J. Clin. Psych.*, 55(suppl. 1):38-45, 1994.
- DeLucia, R.; Oliveira-Filho, R. M.; Valle, L.B.S., Oga, S. Farmacocinética: Eliminação Metabólica de Fármacos. In: DeLucia, R.; Oliveira-Filho, R.M.; Valle, L.B.S., Oga, S. *Farmacologia integrada: princípios básicos*. Rio de Janeiro: Atehenue, 1988. p. 102-112. (A). v.1.
- DeLucia, R.; Oliveira-Filho, R.M.; Valle, L.B.S., Oga, S. Autofarmacos: farmacogenética. In: DeLucia, R.; Oliveira-Filho, R.M.; Valle, L.B.S.; Oga, S. *Farmacologia integrada: princípios básicos*. Rio de Janeiro: Atehenue, 1988. p. 407-420. (B). v.1.
- Ereshefsky, L.; Riesenman, C.; Lamn, Y.W. Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system: the role of cytochrome P4502D6. *Clin. Pharmacokinet.*, 29(suppl. 1):10-18, 1995.
- Estévez, F.E.; Prando, M.; Parrillo, S. Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos em la población uruguaya: polimorfismo genético del citocromo P4502D6. *Hum. Mutat.*, 15(6):311-318, 1996.
- Frota-Pessoa, O.; Otto, P.A. Os genes recessivos: farmacogenética. In: Frota-Pessoa, O.; Otto, P.A. *Genética clínica*. Rio de Janeiro: Francisco Alves, 1984. p. 74-79.

- Hara, C.; Rocha, F.L. Interações medicamentosas: antidepressivos novos e o sistema citocromo P450. *J. Bras. Psiqu.*, 47(1):9-18, 1998.
- Huang, J.; Guo, W.C.; Lai, M. D.; Guo, Y.L.; Lambert, G.H. Detection of a novel cytochrome P-450 1A2 polymorphism (F21L) in Chinese. *B. Drug Metabol. Dispos.*, 27(1):98-101, 1999.
- Korolkovas, A.; Burckhalter, J.H. Introdução: noções básicas. In: Korolkovas, A.; Burckhalter, J.H. *Química farmacêutica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988. p. 8-13.
- Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. Enzimas. In: Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. *Princípios de bioquímica*. 2.ed. São Paulo: Savier, 1995. p.250-263.
- Lerena, L.; Herraiz, A.G.; Cobaleda, J.; Johansson, I.; Dahl, M.L. Debrisoquin and mephenytoin hydroxylation phenotypes and CYP2D6 genotype in patients treated with neuroleptic and antidepressant agents. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 56(6):606-611, 1993.
- Lima, A.M. Farmacocinética dos antidepressivos e depressões resistentes. *J. Bras. Psiqu.*, 37(3):149-155, 1988.
- Maes, M.; De Meester, I.; Verkerk, R.; De Medts, P.; Wauters, A.; Vanhoof, G.; Vandoolaeghe, E.; Nells, H.; Scharpe, S. Lower serum dipeptidyl peptidase IV activity in treatment resistant major depression: relationships with immune-inflammatory markers. *Psychoneuroend.*, 22(2):65-78, 1997.
- Meyer, V.A.; Amrein, R.; Balant, L.P.; Bertilsson, L.; Deline-Stula, A.; Eichelbaum, M. Antidepressants and drug-metabolizing enzymes-expert group report. *Acta Psych. Scand.*, 93(2):71-79, 1996.
- Morinobu, S.; Tanaka, T.; Kawakatsu, S.; Totsuka, S.; Koyama, E.; Chiba, K.; Ishizaki, T.; Kubota, T. Effects of genetic defects in the CYP2C19 gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy. *Psych. Clin. Neurosc.*, 51(4):253-257, 1997.
- Nora, J.J.; Fraser C. Farmacogenética. In: Nora, J.J.; Fraser C. *Genética médica*. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1985, p. 354-360.
- Ozdemir, V.; Naranjo, C.A.; Shulman, R.W.; Herrmann, N.; Sellers, E.M.; Redd, K.; Kalow, W. Determinants of interindividual variability and extent of CYP2D6 and CYP1A2 inhibition by paroxetine and fluvoxamine in vivo. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 18(3):198-207, 1998.
- Preskorn, S.H. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors: an overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin. Pharmacokinet.*, 32(suppl. 1):1-21, 1997.
- Riesenman, C. Antidepressant drug interactions and cytochrome P450 system: a critical appraisal. *Pharmacotherapy*, 15(6 Pt 2):84S-99S, 1995.
- Thompson, J.S.; Thompson, M. W. Genética bioquímica humana: farmacogenética. In: Thompson, J.S.; Thompson, M.W. *Genética médica*. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p. 124-133.
- Toledo-Filho, A.; Vieira, B. Farmacogenética. In: Toledo-Filho, A.; Vieira, B. *Farmacologia aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p.318-325.
- Vormfelde, S.V.; Bitschi, A.; Meineke, I.; Gundert-Remy, U.M.; Gleiter, C.H. Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 52(5):387-390, 1997.

Received on December 10, 1999.

Accepted on May 29, 2000.