

FARMACOGENÉTICA NA AMÉRICA LATINA

PHARMACOGENETICS IN LATIN AMERICA

Mariana Meira Scudeler, *Fernanda Rodrigues-Soares

Departamento de Patologia, Genética e Evolução, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG. Rua Vigário Carlos, 100, Nossa Senhora da Abadia. CEP 38025-350, fernanda.soares@uftm.edu.br

RESUMO

A farmacogenética é uma especialidade que estuda a relação entre os polimorfismos genéticos e a variabilidade interindividual na resposta a fármacos. Esta área é parte da chamada "medicina personalizada", baseando-se no perfil genético de cada paciente para uma prescrição farmacológica individualizada e, portanto, mais precisa. Levando em conta que a frequência das variantes genéticas pode ser associada com ancestralidade, é possível que esta seja também associada com a resposta a fármacos. Na América Latina, as populações são originárias de um processo de miscigenação entre nativo-americanos, africanos e europeus; desse modo, as raízes étnicas populacionais são heterogêneas e se distribuem em diferentes proporções ao se comparar países e até mesmo diferentes regiões de um mesmo país. A partir da heterogeneidade dessas populações, a implementação clínica da farmacogenética se torna mais complexa, pois se trata de indivíduos sub-representados nos estudos farmacogenéticos. Iniciativas como a Rede Iberoamericana de Farmacogenética e Farmacogenômica e a Rede Nacional de Farmacogenética têm surgido com o propósito de mudar este cenário ao promover a inclusão de populações latinas nas pesquisas farmacogenéticas, além de atuarem no desenvolvimento de simpósios e cursos educativos. Apesar disso, existem desafios a serem ainda transpassados. Através de esforços colaborativos, seria possível que a farmacogenética cumprisse seu propósito ao impactar positivamente a saúde pública mundialmente, possibilitando tratamentos mais eficazes e seguros em um contexto individual e específico.

PALAVRAS-CHAVE: ancestralidade; miscigenação; medicina personalizada

ABSTRACT

Pharmacogenetics is a field that studies the relationship between genetic polymorphisms and inter-individual variability in drug response. This area is part of the so-called "personalized medicine", which is based on the genetic profile of each patient for an individualized and therefore more precise pharmacological prescription. Knowing that the frequency of the genetic variants may be associated with ancestry, it is possible that it is also related to drug response. Latin American populations originate from an admixture process among Native Americans, Africans, and Europeans; in this context, the population ancestral roots are

heterogeneous and distributed in different proportions when comparing countries and even different regions on the same country. Because of the heterogeneity of these populations, the clinic implementation of pharmacogenetics becomes more complex once admixed individuals are underrepresented in pharmacogenetic studies. Initiatives such as the Iberoamerican Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Network and the Brazilian Pharmacogenetic Network have emerged with the purpose of changing this scenario by promoting the inclusion of Latin populations in pharmacogenetic research, in addition to work on the development of symposiums and educational courses. Nevertheless, there are still challenges to be trespassed. Through collaborative efforts, it would be possible for pharmacogenetics to fulfill its purpose by positively impacting public health worldwide, enabling safer and more effective treatments in an individual and specific context.

KEYWORDS: ancestry; admixture; personalized medicine

INTRODUÇÃO

Os polimorfismos genéticos são variações na sequência de DNA presentes de forma estável na população com uma frequência igual ou maior que 1%⁽¹⁾. Esses polimorfismos, quando presentes nos genes de interesse farmacogenético, podem alterar individualmente a metabolização de fármacos⁽²⁾ e outras substâncias exógenas como, por exemplo, tabaco e agrotóxicos^(3,4). O estudo das frequências e funções de tais polimorfismos é o objetivo de interesse da Farmacogenética^(5,6). Esta área propõe uma medicina personalizada, adequada ao perfil genético de cada paciente, uma vez que as variações nos farmacogenes podem potencialmente alterar a dinâmica e a cinética dos fármacos no organismo⁽⁷⁾. Desse modo, uma abordagem terapêutica individualizada pode levar a uma maior eficácia no tratamento proposto, além de diminuir o perigo a reações adversas por toxicidade, economizando tempo e reduzindo custos⁽⁸⁾.

Os genes *CYP* são responsáveis pela codificação das enzimas do citocromo P450. Muitos deles são altamente polimórficos e, portanto, de grande relevância no contexto farmacogenético, uma vez que algumas de suas famílias – *CYP1*, *CYP2* e *CYP3* – possuem enzimas responsáveis pela metabolização de uma vasta gama de xenobióticos incluindo os fármacos^(4,9). Além da ação de metabolização, tais enzimas também participam de vias de ativação de substratos conhecidos como

“pró-fármacos”; um exemplo é a codeína, um pró-fármaco que ao passar pelo processo de metabolização gera a morfina, seu metabólito, que atua no organismo com efeito analgésico potente⁽⁴⁾. A partir da interpretação dos dados de genotipagem do gene *CYP2D6*, em que são analisadas diversas combinações de alelos polimórficos, pode-se inferir o fenótipo metabólico individual através do sistema de “*activity score*” (AS), que irá classificar os indivíduos em metabolizadores ultrarrápidos (AS > 2), metabolizadores extensivos (AS = 2), metabolizadores intermediários (AS = 0,5 a 1,5) e metabolizadores lentos (AS = 0)⁽¹⁰⁾. Um metabolizador ultrarrápido irá metabolizar a dose padrão da substância administrada muito rapidamente devido à quantidade aumentada de enzimas; sendo essa substância um fármaco, o paciente será tratado com doses mais baixas do que as necessárias para que a concentração plasmática por tempo de administração atinja a janela terapêutica, faixa em que a substância atua no organismo conforme o esperado (Fig. 1A). Desse modo, ocorre falha terapêutica. No caso de um pró-fármaco, a metabolização acelerada leva a uma alta concentração da substância administrada em sua forma ativa (metabólito), excedendo a janela terapêutica e podendo, então, gerar efeitos adversos por toxicidade. Tratando-se de um metabolizador extensivo, as enzimas são codificadas em níveis normais. Desse modo, o tratamento proposto poderá ser bem-sucedido, sendo a substância administrada um fármaco ou um pró-fármaco (Fig. 1B). Os metabolizadores intermediários terão uma atividade enzimática reduzida⁽¹⁰⁾e, sendo assim, podem apresentar falha terapêutica ou efeitos adversos a partir da administração de um fármaco ou um pró-fármaco, respectivamente. Os metabolizadores lentos, por sua vez, terão como consequência da ausência enzimática característica do fenótipo, o acúmulo do fármaco no plasma sanguíneo em níveis tóxicos, potencialmente gerando reações adversas, ou, tratando-se de um pró-fármaco, falha terapêutica ocasionada pela ativação ineficaz da substância, conforme apresentado na Figura 1C⁽⁴⁾. São descritos na Tabela 1 exemplos de cada um dos casos de acordo com guidelines publicadas na *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC)^(11–14).

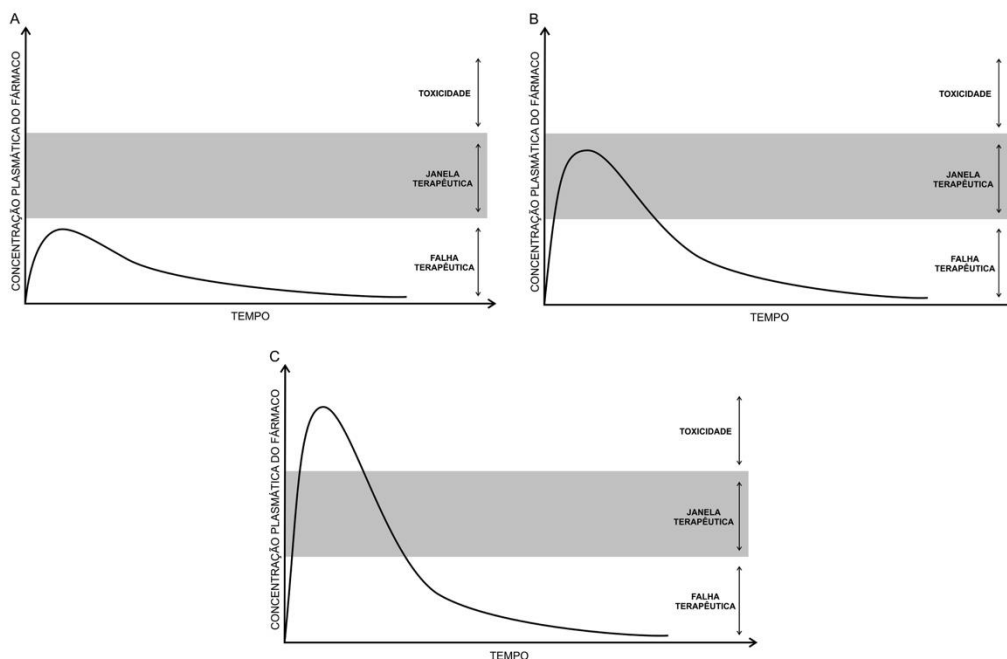


Figura 1. Concentração da dose padrão do fármaco no plasma sanguíneo por tempo de administração. A) Concentração plasmática insuficiente para alcançar a janela terapêutica (fármaco em metabolizador ultrarrápido ou pró-fármaco em metabolizador lento); B) Concentração plasmática suficiente para alcançar a janela terapêutica (fármaco e pró-fármaco em metabolizador extensivo); C) Concentração plasmática excedente à janela terapêutica (fármaco em metabolizador lento e pró-fármaco em metabolizador ultrarrápido).

A variabilidade interindividual na resposta a fármacos se dá multifatorialmente. Estão envolvidos nesta questão a fisiologia e patologia de cada indivíduo, tais como as alterações epigenéticas e interações ambientais, medicamentosas e alimentares^(5,7,15). Além disso, levando em conta que os marcadores de relevância farmacogenética variam entre diferentes grupos étnicos e populações^(5,16), é possível que a ancestralidade esteja também relacionada com a resposta à terapia medicamentosa^(15,17–20). Os fatores envolvidos nas variações alélicas, genotípicas e fenotípicas encontradas entre populações ou entre diferentes regiões geográficas de uma mesma população podem ser entendidos através da genética de populações⁽¹⁾.

Tabela 1. Relação de genes, fenótipos, fármacos e efeitos na metabolização do *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP2C9*.

Gene	Fenótipo	Fármaco	Efeito na metabolização
<i>CYP2D6</i>	Metabolizador ultrarrápido ^a	Paroxetina	Metabolismo aumentado em relação a metabolizadores extensivos, podendo levar a falha terapêutica
	Metabolizador extensivo ^b		Metabolismo normal
	Metabolizador intermediário ^c		Metabolismo reduzido em relação a metabolizadores extensivos, podendo levar a reações adversas
	Metabolizador lento ^d		Metabolismo muito reduzido em relação a metabolizadores extensivos, podendo levar a reações adversas
		Pró-fármaco	
	Metabolizador ultrarrápido ^a	Codeína	Formação aumentada de morfina, podendo levar a reações adversas
	Metabolizador extensivo ^b		Formação de morfina em níveis normais
	Metabolizador intermediário ^c		Formação reduzida de morfina, podendo levar a falha terapêutica
	Metabolizador lento ^d		Formação muito reduzida de codeína, podendo levar a falha terapêutica
		Fármaco	
<i>CYP2C19</i>	Metabolizador ultrarrápido ^e	Citalopram e Escitalopram	Metabolismo aumentado em relação a metabolizadores extensivos, podendo levar a falha terapêutica
	Metabolizador extensivo ^f		Metabolismo normal
	Metabolizador intermediário ^g		Metabolismo reduzido em relação a metabolizadores extensivos
	Metabolizador lento ^d		Metabolismo muito reduzido em relação a metabolizadores extensivos, podendo levar a reações adversas
		Pró-fármaco	
	Metabolizador ultrarrápido ^e	Clopidogrel	Formação aumentada de metabólito ativo, podendo levar a reações adversas
	Metabolizador extensivo ^f		Formação de metabólito ativo em níveis normais
	Metabolizador intermediário ^g		Formação diminuída de metabólito ativo, podendo levar a falha terapêutica
	Metabolizador lento ^d		Formação muito reduzida de metabólito ativo, podendo levar a falha terapêutica
		Fármaco	
<i>CYP2C9</i>		Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) ^j	
	Metabolizador extensivo ^f		Metabolismo normal
	Metabolizador intermediário (AS = 1,5) ^h		Metabolismo levemente reduzido
	Metabolizador intermediário (AS = 1) ^h		Metabolismo moderadamente reduzido, podendo levar a reações adversas
	Metabolizador lento ⁱ		Metabolismo significativamente reduzido e meia-vida prolongada, podendo aumentar a probabilidade e severidade de reações adversas

^aMais de duas cópias de alelos funcionais. ^bDois alelos funcionais; ou dois alelos de função reduzida; ou um alelo funcional e um não-funcional; ou um alelo funcional e um de função reduzida; ou combinações de duplicações de alelos com AS = 1 a 2. ^cUm alelo de função reduzida e um não-funcional. ^dAlelos não-funcionais. ^eDois alelos de função aumentada; ou um alelo funcional e um de função aumentada. ^fDois alelos funcionais. ^gUm alelo funcional e um não-funcional; ou um alelo de função aumentada e um não-funcional. ^hUm alelo funcional e um de função reduzida; ou um alelo funcional e um não-funcional; ou dois alelos de função reduzida. ⁱUm alelo não-funcional e um alelo de função reduzida; ou dois alelos de função reduzida. ^jCelecoxibe, flurbiprofeno, lornoxicam e ibuprofeno.

A população da América Latina é originária de um processo de miscigenação entre nativo-americanos, africanos e europeus⁽²¹⁾. Esse processo, porém, não se deu de forma homogênea; as proporções de cada raiz étnica diferem ao se comparar não só um país com outro, como também as populações de diferentes regiões de um mesmo país^(22–24). Através de uma genotipagem *genomewide* e do sequenciamento de genoma completo realizados em, respectivamente, 6.487 e 30 brasileiros, a iniciativa do projeto EPIGEN – Brasil observou grande presença ancestral europeia em populações do Sul e Sudeste; as raízes africanas, mais especificamente Yoruba, estavam mais presentes no Nordeste do país⁽²⁵⁾. Os resultados estão em concordância com os encontrados por Manta et al. (2013), que, além disso, encontrou a maior proporção de ancestralidade nativo-americana na região Norte. No Centro-Oeste, a proporção se deu por uma maior prevalência europeia, com as raízes africanas e nativas em segundo e terceiro lugar, respectivamente⁽²⁶⁾.

Utilizando os Marcadores Informativos de Ancestralidade (AIMs), marcadores moleculares usados para inferir a ancestralidade genômica individual^(21,27), entende-se que tais dados populacionais podem ser possivelmente úteis no direcionamento da intervenção farmacológica na ausência do perfil genético individual⁽¹⁶⁾, levando em conta que a proporção de pacientes que irá responder de forma satisfatória ou apresentar reações adversas será diferente para cada população, em relação à ancestralidade e frequência de variações genéticas⁽¹⁹⁾. Além disso, esses dados também podem ser utilizados na elaboração de diretrizes para análises de variantes farmacogenéticas e guias de dosagem de fármacos⁽¹⁶⁾. Como exemplo, pode-se citar a varfarina, um dos anticoagulantes mais prescritos no Brasil e no mundo^(6,28). As doses necessárias para a manutenção da concentração plasmática do medicamento na janela terapêutica diferem significativamente entre etnias; afro-americanos requerem uma dose maior do que a necessária para indivíduos asiáticos, enquanto brancos necessitam de dose intermediária⁽²⁰⁾. Porém, é importante salientar que os dados a níveis populacionais não substituem os perfis

genéticos individuais no que se diz respeito à implementação da farmacogenética na prática clínica⁽²⁰⁾, especialmente se tratando de populações miscigenadas^(6,29). Desse modo, fica clara a importância de se considerar não somente as disparidades culturais, socioeconômicas e tecnocientíficas como também a heterogeneidade genética característica de cada país ou região para que se facilite a implementação da farmacogenética nas políticas de saúde pública^(16,22,24,29).

A heterogeneidade das populações miscigenadas cria desafios a serem enfrentados nas pesquisas farmacogenéticas; dentre eles, a estratificação populacional, que, quando não corrigida, pode deturpar os resultados encontrados por estudos de associação além de acarretar a diminuição da potência estatística^(6,23,24,29,30). As vantagens, porém, são de grande relevância. Através de estudos realizados com essas populações, pode-se expandir as informações geralmente escassas referentes a etnias não-europeias. Levando em conta as principais raízes ancestrais comuns às populações da América Latina⁽²¹⁾, a partir da análise destes indivíduos miscigenados, por exemplo, pode-se reunir dados referentes a nativo-americanos e africanos. Além disso, segundo Suarez-Kurtz (2014) torna possível explorar as associações de drogas em organismos com ancestralidade genética heterogênea em condições ambientais semelhantes⁽²⁵⁾.

Apesar disso, são escassos os dados referentes à população latina nos estudos farmacogenéticos^(15,22,25); estes são, em sua maioria, realizados em populações europeias ou eurodescendentes⁽¹⁷⁾. Para que se possa ter um entendimento mais concreto acerca desta disparidade, em 27 de abril de 2020 realizamos uma busca na plataforma PubMed utilizando os termos “pharmacogen* [country]”, para os 34 países da América Latina e 50 países da Europa, a fim de avaliar a produção científica de acordo com o número de artigos indexados por país. No total, foram encontrados 13.293 artigos e destes, apenas 7,32% eram produções latinas (Fig. 2).

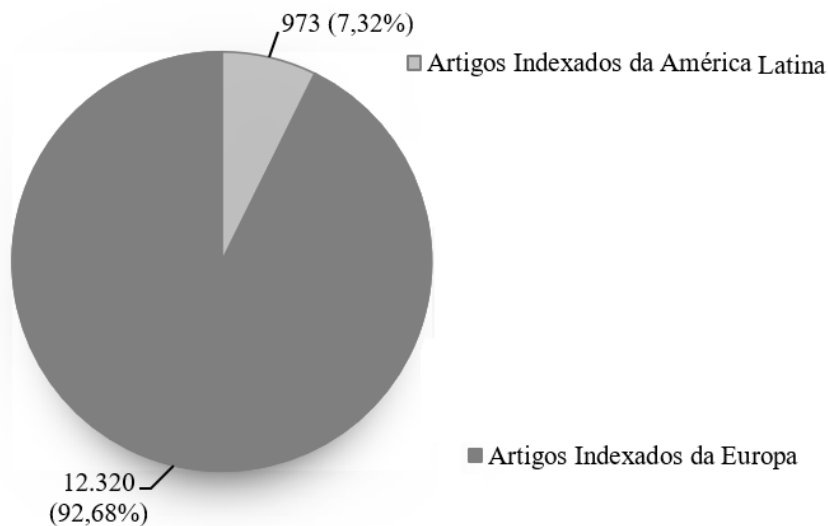


Figura 2. Proporção de estudos farmacogenéticos realizados na Europa e América Latina.

Dentre as 973 publicações da América Latina, 41,72% são do Brasil (Fig. 3). Nenhum resultado foi encontrado para 11 países: Antígua e Barbuda, Bahamas, Barbados, Dominica, República Dominicana, Guiana, Guiana Francesa, São Cristóvão e Névis, Santa Lúcia, São Vicente e Granadinas e Suriname.

Iniciativas para mudar o cenário da farmacogenética na América Latina surgiram, como a Rede Iberoamericana de Farmacogenética e Farmacogenômica (RIBEF) e a Rede Nacional de Farmacogenética (REFARGEN). A RIBEF é uma sociedade científica interdisciplinar de pesquisadores e profissionais da saúde, criada em 2006 pelo Dr. Adrián Llerena. Atualmente, é formada por 41 grupos de pesquisa que atuam com o objetivo de incluir as populações latinas nos estudos farmacogenéticos em países da América Latina e Península Ibérica (<http://www.redribef.com/#>)^(19,31).

A REFARGEN, por sua vez, é uma rede brasileira criada em 2004 pelo Dr. Guilherme Suarez-Kurtz⁽³²⁾. É composta por 21 grupos de pesquisa de diferentes regiões do Brasil; estes dividem o propósito de impactar a saúde pública a partir da promoção de pesquisas e educação farmacogenética, como cursos e simpósios (www.refargen.org.br). Tais objetivos têm sido atingidos. A partir do consórcio CEIBA-RIBEF, 6.060 indivíduos ibero-americanos foram genotipados e

subsequentemente catalogados quanto a seus fenótipos preditos em relação aos genes *CYP2D6*, *CYP2C9* e *CYP2C19*, que possuem papel relevante no tratamento de doenças como câncer de mama, depressão, epilepsia, hipertensão e trombose⁽¹⁷⁾. Posteriormente, 3.387 destes indivíduos foram analisados quanto a suas proporções ancestrais individuais a partir de AIMs para que se observasse as frequências alélicas e distribuições fenotípicas desses genes no contexto de ancestralidade genômica⁽²¹⁾.

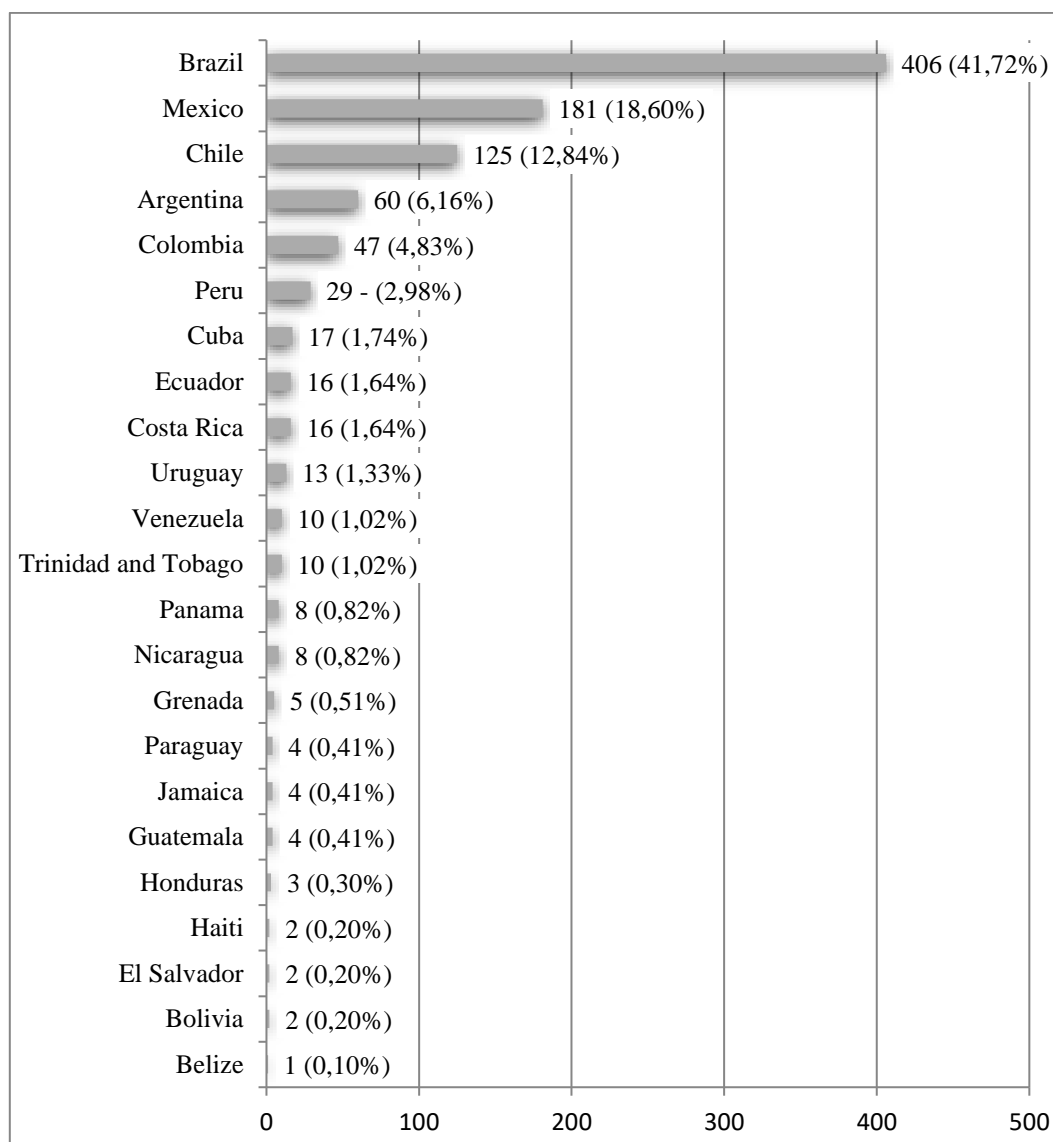


Figura 3. Produção científica farmacogenética na América Latina por país.

Em relação aos trabalhos realizados pela REFARGEN, vale ressaltar os projetos REFARGEN-PGENI⁽³³⁾ e REFARGEN-FINEP; os dados deste estão disponíveis no website da Rede (<http://www.refargen.org.br/>). A partir destes estudos pode-se obter dados que facilitam o entendimento no que diz respeito à relação entre a distribuição de variantes nos farmacogenes e as raízes heterogêneas individuais oriundas do processo de miscigenação entre nativo-americanos, africanos e europeus⁽⁸⁾. Além disso, em parceria com o Instituto Nacional de Cardiologia Laranjeiras, foi desenvolvido em 2008 um algoritmo para a inferência da dosagem apropriada de varfarina referente a cada paciente de nacionalidade brasileira⁽⁶⁾. Para a realização deste cálculo, são consideradas múltiplas variáveis genéticas e clínicas, dentre elas: polimorfismos nos genes *VKORC1* e *CYP2C9* (associados com a resposta ao tratamento com anticoagulante), peso corporal, idade, indicação terapêutica para o uso do fármaco, tratamento concomitante com amiodarona ou sinvastatina e, após a atualização do algoritmo em 2009, INR/dose⁽⁶⁾. Este foi um importante avanço visto que a varfarina possui estreita janela terapêutica e as doses necessárias para sua ação eficaz variam demasiadamente entre diferentes indivíduos^(6,7,28). O tratamento realizado com a dosagem inadequada pode levar à falha terapêutica na prevenção do tromboembolismo, além de elevado risco de sangramentos como uma grave reação adversa^(6,28).

A implementação clínica da farmacogenética tem sido facilitada através de iniciativas como o *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), um consórcio internacional que atua com o propósito de disponibilizar gratuitamente guias de dosagem acurados a fim de auxiliar o profissional a prescrever tratamentos com maior eficácia frente ao perfil genético do paciente. No ano de 2018, estavam disponíveis guias referentes a 35 fármacos; destes, apenas 11 foram estudados no contexto farmacogenético brasileiro⁽³⁴⁾, o que retrata fielmente o panorama atual do campo farmacogenético: os recentes avanços ainda beneficiam somente uma parcela da população. O caminho a ser percorrido para a diminuição desta disparidade envolve alguns desafios: primeiramente, fica clara a necessidade

de se incluir populações não-europeias nos estudos farmacogenéticos para que se possa entender com mais profundidade e propriedade as características genéticas populacionais específicas e desse modo, estender a implementação clínica. A inclusão de populações latinas, em especial, mostra-se muito vantajosa, uma vez que possibilita preencher lacunas de informação em relação a diferentes etnias devido às raízes genéticas heterogêneas presentes em consequência da história de miscigenação dos países da América Latina^(6,23,29). Por essa mesma razão, a efetivação da medicina personalizada na realidade clínica torna-se ainda mais complexa neste cenário, levando em conta que essa heterogeneidade não ocorre somente entre países, como também entre regiões de um mesmo país^(22,24,29). Além disso, é imprescindível a inserção do ensino da farmacogenética nos programas de educação superior; nos casos em que já se disponibiliza tais noções, é necessário que as grades curriculares disponham de carga horária mais extensa^(8,34), visto que muitos profissionais sentem-se despreparados no que diz respeito à aplicação desses dados⁽¹⁸⁾. De acordo com um estudo realizado com 10.303 médicos norte-americanos, 97,6% concorda que as variações genéticas podem alterar a resposta à fármacos, mas apenas 10,3% declarou possuir conhecimento suficiente em relação aos testes farmacogenéticos a serem solicitados para cada caso, tão como a interpretação de seus resultados e sua influência no tratamento proposto². Pode-se citar também questões econômicas, regulatórias e tecnológicas; é fundamental que se disponha de testes rápidos e de custo reduzido, além de evidências do custo-benefício para que os investimentos na implementação sejam justificados e esta seja executável^(7,8,18). A partir de esforços colaborativos, esses obstáculos podem ser transpostos, tornando possível que a farmacogenética cumpra seu potencial: beneficie populações ao redor do mundo ao possibilitar tratamentos mais eficazes e seguros em um contexto individual e específico.

REFERÊNCIAS

1. Borges-Osório MR, Robinson WM. 2013. Genética Humana. 3^a ed. Porto Alegre; 2013. p.

2. Stanek EJ, Sanders CL, Taber KAJ, Khalid M, Patel A, Verbrugge RR, et al. 2012. Adoption of Pharmacogenomic Testing by US Physicians: Results of a Nationwide Survey. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 91(3):450–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.306/nature06264>

3. Ansolin PL, Damini DC, Alexandre COP. 2010. Polimorfismos das isoformas M1, T1 e P1 da glutathione S-transferase e associação com os aspectos clínico-patológicos no carcinoma colorretal. *Rev Bras Coloproctol* [Internet]. 30(3):281–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-98802010000300003&lng=pt&tlng=pt

4. Nussbaum RL. 2019. Thompson & Thompson Genética Médica. 8ª ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2019.

5. Sosa-Macías M, Llerena A. 2013. Cytochrome P450 genetic polymorphisms of Mexican indigenous populations. *Drug Metabol Drug Interact* [Internet]. 28(4):193–208. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/dmdi.2013.28.issue-4/dmdi-2013-0037/dmdi-2013-0037.xml>

6. Suarez-Kurtz G. 2010. Pharmacogenetics in the Brazilian Population. *Front Pharmacol* [Internet]. 1(October):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2010.00118/abstract>

7. Ma Q, Lu AYH. 2011. Pharmacogenetics, Pharmacogenomics, and Individualized Medicine. Sibley DR, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 63(2):437–59. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.110.003533>

8. Suarez-Kurtz G. 2018. Pharmacogenetic testing in oncology: a Brazilian perspective. *Clinics* [Internet]. 73(Suppl 1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6157069/?report=classic>

9. Nelson DR, Nebert DW. 2018. Cytochrome P450 (CYP) Gene Superfamily. *eLS* [Internet]. 450(January):1–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9780470015902.a0005667.pub3>

10. Gaedigk A, Simon S, Pearce R, Bradford L, Kennedy M, Leeder J. 2008. The CYP2D6 Activity Score: Translating Genotype Information into a Qualitative Measure of Phenotype. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 83(2):234–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/sj.clpt.6100406>

11. Crews KR, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Klein TE, Caudle KE, et al. 2014. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450 2D6 Genotype and Codeine Therapy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 95(4):376–82. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2013.254>

12. Hicks J, Bishop J, Sangkuhl K, Müller D, Ji Y, Leckband S, et al. 2015. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 98(2):127–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpt.147>

13. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot J-S, Mega JL, Roden DM, et al. 2013. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2013 Update. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 94(3):317–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1038/clpt.2013.105>

14. Theken KN, Lee CR, Gong L, Caudle KE, Formea CM, Gaedigk A, et al. 2020. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 108(2):191–200. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1830>

15. Céspedes-Garro C, Naranjo M-EG, Ramírez R, Serrano V, Fariñas H, Barrantes R, et al. 2015. Pharmacogenetics in Central American healthy volunteers: interethnic variability. *Drug Metab Pers Ther* [Internet]. 30(1):19–31. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/dmdi.2015.30.issue-1/dmdi-2014-0025/dmdi-2014-0025.xml>

16. Ramos E, Doumatey A, Elkahoul AG, Shriner D, Huang H, Chen G, et al. 2014. Pharmacogenomics, ancestry and clinical decision making for global populations. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 14(3):217–22. Available from: <http://www.nature.com/articles/tpj201324>

17. Naranjo M-EG, Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Fariñas H, Rodeiro I, et al. 2018. Interethnic Variability in CYP2D6 , CYP2C9 , and CYP2C19 Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics. *Omi A J Integr Biol* [Internet]. 22(9):575–88. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/omi.2018.0114>

18. Scott SA. 2011. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med* [Internet]. 13(12):987–95. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00125817-201112000-00002>
19. Sosa-Macías M, Teran E, Waters W, Fors MM, Altamirano C, Jung-Cook H, et al. 2016. Pharmacogenetics and ethnicity: relevance for clinical implementation, clinical trials, pharmacovigilance and drug regulation in Latin America. *Pharmacogenomics* [Internet]. 17(16):1741–7. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2016-0153>
20. Urban TJ. 2010. Race, Ethnicity, Ancestry, and Pharmacogenetics. *Mt Sinai J Med A J Transl Pers Med* [Internet]. 77(2):133–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/msj.20168>
21. Rodrigues-Soares F, Peñas-Lledó EM, Tarazona-Santos E, Sosa-Macías M, Terán E, López-López M, et al. 2020. Genomic Ancestry, CYP 2D6 , CYP 2C9 , and CYP 2C19 Among Latin Americans. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 107(1):257–68. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1598>
22. Suarez-Kurtz G. 2012. Pharmacogenomic Applications in the Developing World: The American Continent. In: Nelson KE, Jones-Nelson B, editors. *Genomics Applications for the Developing World* [Internet]. Springer-Verlag New York; 2012. p. 147–59. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-2182-5_10
23. Suarez-Kurtz G, Pena SDJ, Struchiner CJ, Hutz MH. 2012. Pharmacogenomic Diversity among Brazilians: Influence of Ancestry, Self-Reported Color, and Geographical Origin. *Front Pharmacol* [Internet]. 3(November):1–7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2012.00191/abstract>
24. Suarez-Kurtz G, Hutz MH. 2014. Pharmacogenomics in Brazil. In: *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* [Internet]. Elsevier; 2014. p. 1015–35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123868824000451>
25. Kehdy FSG, Gouveia MH, Machado M, Magalhães WCS, Horimoto AR, Horta BL, et al. 2015. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 112(28):1–6. Available from: <http://www.pnas.org/lookup/doi/10.1073/pnas.1504447112>

26. Saloum de Neves Manta F, Pereira R, Vianna R, Rodolfo Beuttenmüller de Araújo A, Leite Góes Gitaí D, Aparecida da Silva D, et al. 2013. Revisiting the Genetic Ancestry of Brazilians Using Autosomal AIM-Indels. O'Rourke D, editor. PLoS One [Internet]. 8(9):e75145. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0075145>
27. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, Fernandez-Rozadilla C, Via M, et al. 2012. Development of a Panel of Genome-Wide Ancestry Informative Markers to Study Admixture Throughout the Americas. Gibson G, editor. PLoS Genet [Internet]. 8(3):1–16. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pgen.1002554>
28. Ventura Santos R, da Silva GO, Gibbon S. 2015. Pharmacogenomics, human genetic diversity and the incorporation and rejection of color/race in Brazil. Biosocieties [Internet]. 10(1):48–69. Available from: <http://link.springer.com/10.1057/biosoc.2014.21>
29. Suarez-Kurtz G, Paula DP, Struchiner CJ. 2014. Pharmacogenomic implications of population admixture: Brazil as a model case. Pharmacogenomics [Internet]. 15(2):209–19. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.13.238>
30. Ma Y, Zhao J, Wong J-S, Ma L, Li W, Fu G, et al. 2015. Accurate Inference of Local Phased Ancestry of Modern Admixed Populations. Sci Rep [Internet]. 4(1):1–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep05800>
31. Rodeiro I, Remírez-Figueroa D, García-Mesa M, Dorado P, Llerena A. 2012. Pharmacogenetics in Latin American populations: regulatory aspects, application to herbal medicine, cardiovascular and psychiatric disorders. Drug Metabol Drug Interact [Internet]. 27(1):57–60. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/dmdi.2012.27.issue-1/dmdi-2012-0006/dmdi-2012-0006.xml>
32. Suarez-Kurtz G. 2004. Pharmacogenomics in admixed populations: the Brazilian pharmacogenetics/pharmacogenomics network—REFARGEN. Pharmacogenomics J [Internet]. 4(6):347–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/6500287>
33. Bonifaz-Peña V, Contreras A V., Struchiner CJ, Roela RA, Furuya-Mazzotti TK, Chammas R, et al. 2014. Exploring the Distribution of Genetic Markers of Pharmacogenomics Relevance in Brazilian and Mexican Populations. Gong Y, editor. PLoS One [Internet]. 9(11):1–22. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0112640>

34. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. 2019. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. 124(5):538–49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bcpt.13196>