

FARMACOGENÉTICA E DEPRESSÃO: A INFLUÊNCIA DE VARIAÇÕES GENÉTICAS DE CYPs NA RESPOSTA AOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES NÃO SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA

João Victor Trevisan Moreira

Orientadora: Adriana De Oliveira Christoff

Resumo

A farmacogenética é uma área da farmacologia responsável por investigar as variações dos genes envolvidos na expressão de enzimas relacionadas a farmacocinética e farmacodinâmica das drogas, como as variações do citocromo P450, enzimas responsáveis pela biotransformação dos fármacos, incluído os antidepressivos. A variabilidade da resposta a esse grupo, em parte é explicada devido a polimorfismos nas CYPs. Desta forma, este trabalho tem o objetivo de avaliar a relação entre variações de CYP e metabolização de antidepressivos inibidores não seletivos de recaptação de serotonina (INSR), para explicar a falha terapêutica resultante. Para tal, 08 estudos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão. Por meio da revisão foi possível verificar que polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19 impactaram na metabolização desses fármacos, resultando na inefetividade terapêutica. Conclui-se que o estudo farmacogenético é crucial para o entendimento da resposta individual aos INSR

Palavras-chave: farmacogenética; depressão; INSR; CYP2D6, amitriptilina; venlafaxina.

Abstract

Pharmacogenetics is an area of pharmacology responsible for investigating variations in genes involved in the expression of enzymes related to the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs, such as variations in cytochrome P450, enzymes responsible for the biotransformation of drugs, including antidepressants. The variability of response in this group is partly explained due to polymorphisms in CYPs. Therefore, this work aims to evaluate the relationship between CYP variations and the metabolism of non-selective serotonin reuptake inhibitor (SNRI) antidepressants, to explain the resulting therapeutic failure. For this, 8 studies were selected according to the inclusion criteria. Through the review, it was possible to verify that CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms impacted the metabolism of these drugs, resulting in therapeutic ineffectiveness. It is concluded that the pharmacogenetic study is crucial for understanding the individual response to SNRI.

Keywords: pharmacogenetics; depression; SNRI; CYP2D6, amitriptyline; venlafaxine.

INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios em relação a eficácia de diversos tratamentos farmacológicos diz respeito a variabilidade da resposta dos indivíduos em relação a metabolização dos fármacos. Essas variações podem depender tanto de fatores ambientais, como por exemplo idade, sedentarismo, ocupação, tabagismo e uso de álcool, como também os fatores genéticos (Metzger *et al.*, 2006). A farmacogenética é a ciência que tem como objetivo identificar e analisar as variações genéticas que possam provocar uma resposta individual não esperada em relação a um determinado fármaco, como por exemplo o aumento ou a diminuição da eficácia da droga (Brito, 2022). Segundo esse ramo da farmacologia, essa resposta individual pode ocorrer devido, por exemplo, a polimorfismos das enzimas do complexo dos citocromos P450 (CYP 450). Enzimas pertencentes à essa grande família são responsáveis pela metabolização da maior parte das drogas. As CYP's participam nas reações de fase I, promovendo, por meio de reações químicas, a formação de metabólitos polares para facilitar a excreção (Reis, 2006). A farmacogenética ainda é um campo de pesquisa em desenvolvimento, e por isso no futuro poderá se tornar uma ferramenta muito útil e inovadora na produção de novos medicamentos e possíveis tratamentos contra diversas doenças (Metzger *et al.*, 2006).

Uma grande parcela dos fármacos é afetada por esses fatores genéticos, a exemplo dos antidepressivos. A depressão unipolar, popularmente conhecida como transtorno depressivo maior, é uma doença psiquiátrica caracterizada por afetar o emocional de um indivíduo, que passa a apresentar tristeza profunda, falta de apetite, desânimo, pessimismo, baixa autoestima, sintomas que aparecem com frequência e podem combinar-se entre si (Rozenthal, 2004). Segundo a pesquisa epidemiológica realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2013) em 2019, 10,2% das pessoas com 18 anos ou mais receberam o diagnóstico de depressão, e que o índice foi maior do que o encontrado em 2013 na mesma pesquisa, que foi de 7,6%.

Uma das principais causas da depressão são as modificações químicas cerebrais decorrentes da redução de catecolaminas na região límbica do cérebro (Brunton *et al.*, 2018). Os antidepressivos disponíveis atuam de várias formas com objetivo de aumentar os níveis de catecolaminas cerebrais. Dentre eles,

está a classe dos antidepressivos inibidores não seletivos de recaptação de serotonina (INSR), classe responsável pelo aumento de serotonina e noradrenalina através da inibição da SERT (proteína receptadora de serotonina), e NET (proteína receptadora de noradrenalina) (Artigas *et al.*, 2002).

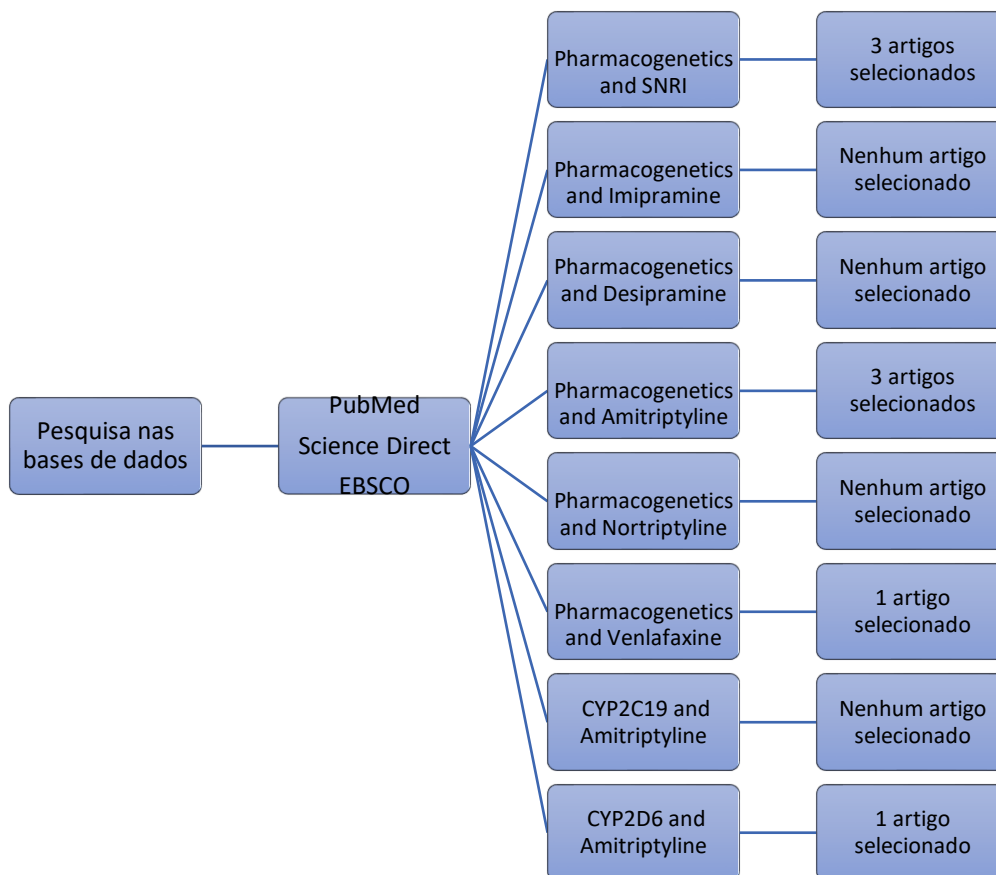
Sendo assim, entre os desafios atuais na área de farmacologia e psiquiatria está o de elucidar como as variações genéticas de cada indivíduo afetam o tratamento farmacológico do quadro depressivo. Desse modo, o presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão sistemática sobre a relação das variações das CYPs com a farmacocinética que possam afetar a farmacodinâmica dos INSR, ressaltando a falha terapêutica proveniente dessa relação.

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Para tal, a primeira fase foi estabelecer os descritores, sendo selecionados os termos “*Pharmacogenetics and SNRI (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)*”, “*Pharmacogenetics and Imipramine*”, “*Pharmacogenetics and Desipramine*”, “*Pharmacogenetics and Amitriptyline*”, “*Pharmacogenetics and Nortriptyline*”, “*Pharmacogenetics and Venlafaxine*”, “*CYP2C19 and Amitriptyline*”, “*CYP2D6 and Amitriptyline*”, na língua inglesa. As bases de dados utilizadas para a realização da pesquisa foram o PubMed, Science Direct e EBSCO.

Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados a partir do ano de 2010 na língua inglesa, que avaliaram polimorfismos de CYP apenas em humanos com o objetivo de demonstrar a relação da farmacogenética com a variação da resposta dos indivíduos aos INSR, independentemente da faixa etária, nacionalidade, etnia e gênero. Os critérios de exclusão adotados foram: artigos de revisão quantitativa e integrativa, estudos pré-clínicos e trabalhos cujo objetivo foi analisar o polimorfismo de CYPs na variação da resposta de todas as classes de antidepressivos sem realizar a distinção dos efeitos observados na classe terapêutica avaliada. Os dados foram organizados de forma resumida em uma tabela (Tabela 1 e 2).

Para a realização da trajetória de buscas nas bases de dados, inicialmente os artigos foram filtrados de acordo com o título, seguido da leitura dos resumos e por fim, os artigos que passaram pelos critérios descritos foram lidos na íntegra.



RESULTADOS

Foram identificados 08 estudos que tratavam do tema abordado, que após serem selecionados foram lidos na totalidade. A figura a seguir demonstra a trajetória das buscas e os resultados encontrados por meio da aplicação dos critérios descritos.

Figura 01. ORGANOGrama REPRESENTANDO A TRAJETÓRIA DAS BUSCAS E OS RESULTADOS ENCONTRADOS.

As tabelas a seguir (tabela 01 e 02) mostram uma síntese dos resultados apresentados pelos oito artigos selecionados para compor a presente pesquisa.

Tabela 01. RESULTADOS ENCONTRADOS APÓS ANÁLISE DOS ESTUDOS QUE AVALIARAM A ATIVIDADE DAS CYPs FRENTE AO METABOLISMO DOS INSR.

Título/Autor	Objetivo	Resultados	Conclusão
Effect of CYP2D6 variants on venlafaxine metabolism in vitro. Yun-Yun Zhan et al – 2015.	Analisar os efeitos de 24 polimorfismos de CYP2D6 na metabolização de Venlafaxina in vitro.	Sete variantes apresentaram 55-85% de valores relativos ao do alelo selvagem. 12 alelos apresentaram 70% de redução na oxidação de Venlafaxina. Três variantes apresentaram os menores valores intrínsecos. O valor de duas variantes não pode ser determinado.	22 variantes de CYP2D6 podem significativamente diminuir as atividades metabólicas de CYPs em relação a Venlafaxina.
Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10. Tore Haslemo et al – 2019.	Comparar o impacto funcional de CYP2D6*9, CYP2D6*10 e CYP2D6*41 no metabolismo de Desvenlafaxina em uma população.	A taxa metabólica foi significativamente menor em transportadores de CYP2D6*41 do que CYP2D6*9-10. O valor calculado de atividade CYP2D6*41 foi de 0.095 comparado a 0.34 para CYP2D6*9-10.	A taxa de metabolismo de CYP2D6 para Desvenlafaxina foi relativamente menor em determinadas variantes dessa CYP.
Impact of Polymorphism of CYP2D6 on Equilibrium Concentration of Duloxetine in Patients Suffering from Major Depressive. Zastrozhin et al – 2020.	Avaliar a influência de um polimorfismo de um gene CYP2D6 na concentração de Duloxetina em pacientes que sofrem de transtorno depressivo.	Valores significantes de eficácia foram obtidos: (GG) 9.0 [7.0; 10.0] and (GA) 11.0 [8.5; 14.0], p < 0.001; Além de valores de segurança: (GG) 3.0 [3.0; 4.0] and (GA) 4.0 [3.0; 4.0], p = 0.007.	Polimorfismos genéticos de genes de CYP2D6 apresentam efeito sobre a eficácia e a segurança no uso de Duloxetina em pacientes com transtorno depressivo.
Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder. Montane Jaime et al – 2018.	Avaliar o impacto de variações de CYP2D6 E CYP2C19 sob a Venlafaxina em pacientes de Trindade e Tobago com depressão.	A maior parte dos pacientes no teste apresentaram taxas metabólicas de venlafaxina que eram consistentes com o genótipo previsto. Não foram encontradas correlações com a CYP2C19.	As taxas metabólicas de Venlafaxina foram amplamente previstas graças ao estudo de variações de CYP2D6, sendo importante para prever reações adversas e a falha terapêutica da droga.

Na tabela 2 estão apresentados os artigos que correlacionaram os dados de eficácia dos INSR com falhas terapêuticas encontradas nos indivíduos participantes dos estudos inclusos.

Tabela 02. INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS DAS CYPS NA REDUÇÃO DA EFICÁCIA DOS INRS.

Título/Autor	Objetivo	Resultados	Conclusão
Effects of Genetic Polymorphism in CYP2D6, CYP2C19, and the Organic Cation Transporter OCT1 on Amitriptyline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers and Depressive Disorder Patients. Johannes Matthaei et al – 2021.	Estudar o impacto de variações genéticas do transportador de cátion 1 (OCT1) e de CYP2D6 e CYP2C19 na farmacocinética da Amitriptilina e seu metabólito in vitro, e em pacientes saudáveis e com depressão.	Uma grande variação foi vista na farmacocinética de amitriptilina e seu metabólito. A AUC (area under the ROC curve) de amitriptilina variou cerca de quatro vezes (intervalo: 109,9–429,9 h*µg/L).	A farmacocinética da Amitriptilina e seu metabólito ativo é altamente dependente dos genótipos de CYP2D6 e CYP2C19, enquanto polimorfismos de OCT1 parecem não serem relevantes.
Quantitative Modeling Analysis Demonstrates the Impact of CYP2C19 and CYP2D6 Genetic Polymorphisms on the Pharmacokinetics of Amitriptyline and Its Metabolite, Nortriptyline. Ara Koh et al – 2018.	Avaliar os efeitos de polimorfismos genéticos de CYP2C19 e CYP2D6 na farmacocinética de Amitriptilina e Nortriptilina	Nas variações de CYP2C19 e CYP2D6 houve uma diminuição significativa na farmacocinética de Amitriptilina e Nortriptilina em relação ao modelo base.	O estudo avaliou quantitativamente a associação entre polimorfismos genéticos comuns farmacocinética da CYP2D6 e CYP2C19 e da Amitriptilina e Nortriptilina.
A Study on CYP2C19 and CYP2D6 Polymorphic Effects on Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Amitriptyline in Healthy Koreans. S Ryu et al – 2017.	Explorar a farmacocinética e farmacodinâmica de Amitriptilina de acordo com o genótipo de CYP2C19 e CYP2D6 em pacientes coreanos.	Quatro pacientes apresentaram decaimento monoexponencial maior na meia vida de Amitriptilina, que foi metabolizada mais rápida.	As variações genéticas de CYP2C19 e CYP2D6 afetam a farmacocinética e farmacodinâmica de Amitriptilina.
Effect of 24 cytochrome P450 2D6 variants found in the Chinese population on the N-demethylation of amitriptyline in vitro. Qinghua Weng et al – 2016.	Avaliar as atividades catalíticas de CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*10 e 22 novos alelos em uma população chinesa e seus efeitos na desmetilação de Amitriptilina.	Entre as 24 variantes de CYP2D6, todas apresentaram valores intrínsecos diminuídos em relação ao alelo selvagem CYP2D6.1.	O estudo concluiu que todas as variações alélicas apresentaram diminuição na atividade enzimática no metabolismo de Amitriptilina.

DISCUSSÃO

Estudos na área da farmacogenética revelam que os INSR podem ter a sua eficácia comprometida, devido a diferenças genéticas que implicam no metabolismo das drogas dessa classe. A CYP2D6 é uma isoforma de CYP responsável pela metabolização de diversas classes de fármacos, incluindo os INSR. Polimorfismos de CYP2D6 afetam de maneira significativa as reações de metabolização de fase 1 e, em função disso, podem reduzir a formação de metabólitos ativos, os quais são responsáveis pela manutenção dos efeitos terapêuticos da droga original. Além disso, indivíduos com variações genéticas que levam a uma atividade enzimática da CYP reduzida podem apresentar níveis mais elevados da droga no sangue, o que pode promover aumento da incidência de eventos colaterais e tóxicos. Por outro lado, indivíduos com atividade enzimática aumentada podem metabolizar o medicamento mais rapidamente, reduzindo sua eficácia (Ramsey *et al.*, 2019).

No estudo realizado por Zhan *et al.* (2015), que analisou os efeitos de 24 polimorfismos de CYP2D6 na metabolização de Venlafaxina *in vitro*, concluiu que 22 dessas variantes podem diminuir significativamente as atividades enzimáticas das CYPs, especialmente em relação a Venlafaxina, resultados que corroboram com o estudo de Haslemo *et al.* (2019), que investigou uma população escandinava de 1003 pacientes. Os indivíduos foram submetidos a um serviço de monitoramento da concentração plasmática de drogas antidepressivas, constatando que os pacientes com variações na CYP2D6 tiveram uma taxa de metabolismo da Desvenlafaxina – principal metabólito ativo da Venlafaxina – significativamente menor do que a do alelo selvagem, corroborando a hipótese de que os polimorfismos de CYP afetam a terapia farmacológica da Venlafaxina no tratamento da depressão ao causarem diminuição do metabolismo desse fármaco.

Além disso, outro fármaco amplamente estudado foi a Amitriptilina. Ryu e colaboradores (2017) ao estudarem os efeitos de polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19 na farmacocinética da Amitriptilina em coreanos adultos saudáveis, demonstraram que os polimorfismos das CYPs estudadas pelos autores alteraram a velocidade e a quantidade de formação do seu metabólito ativo,

reduzindo a eficácia da droga. Já *Weng* (2016) procurou avaliar as atividades catalíticas das variações das CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*10 e 22 novos alelos para a metabolização da Amitriptilina e consequente formação do seu metabólito em uma população chinesa. O estudo concluiu que das 24 variações observadas, todas manifestaram valores intrínsecos diminuídos na taxa de metabolismo da droga em comparação ao alelo selvagem. Desta forma, notou-se que a Amitriptilina também é afetada pelas variantes de CYPs, podendo resultar na falha terapêutica ao ser utilizada no tratamento do transtorno depressivo.

O estudo de *Zastrozhin et al.* (2020), ao realizar a genotipagem de 118 pacientes com transtorno depressivo junto ao uso de Duloxetina, encontrou também que polimorfismos genéticos de genes de CYP2D6 apresentaram efeito tanto sobre a eficácia quanto na segurança da Duloxetina nos pacientes em questão. *Matthaei et al.* (2021) analisou não somente as variantes de CYP2D6 e CYP2C19, mas também o transportador orgânico de cátion OCT1, responsável pelo transporte da amitriptilina para dentro do néfron, concluindo de maneira similar que a farmacocinética da Amitriptilina e de seu metabólito é altamente dependente dos genótipos de CYP2D6 e CYP2C19, mas os polimorfismos de OCT1 parecem não demonstrar qualquer influência na velocidade de excreção do fármaco. Desse modo, a terapia farmacológica através do uso de Duloxetina também foi prejudicada pelos polimorfismos desse complexo de enzimas.

Jaime e colaboradores (2018) investigaram 61 pacientes que foram genotipados e submetidos a um tratamento de 8 semanas com Venlafaxina. O estudo concluiu que genotipagem da CYP2D6 é de alta importância para individualização da terapia farmacológica da Venlafaxina, visto que em seus estudos a maior parte dos pacientes apresentaram taxas metabólicas consistentes com o esperado, correlacionando os dados encontrados com as variações genéticas. Em concordância, *Koh et al.* (2018) destacou a importância dos estudos acerca dos polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19 para o desenvolvimento de uma terapia individualizada e otimista da Amitriptilina no tratamento da depressão, após analisar a farmacocinética dessa droga em 24 coreanos adultos e concluir que esse parâmetro apresentou valores diminuídos.

Após o estudo dos oito artigos selecionados, é imperativo afirmar que a farmacogenética pode responder as questões de inefetividade farmacológica

encontrada em determinadas populações tratadas com INSR. Ao explorar a relação entre variações no gene da CYP2D6 e a eficácia desses medicamentos, notou-se uma interação complexa entre genética e farmacologia que tem implicações significativas para a prática clínica. A pesquisa demonstrou que as variações genéticas no gene CYP2D6 podem influenciar substancialmente a metabolização dos INRS, afetando os níveis sanguíneos desses medicamentos e, por consequência, sua eficácia terapêutica.

Essas descobertas destacam a importância da abordagem individualizada no tratamento da depressão e outras condições psiquiátricas. A utilização de testes genéticos para identificar as variações do gene CYP2D6 pode oferecer uma ferramenta valiosa para a seleção de medicamentos mais adequados e a definição de doses personalizadas. Isso não apenas maximiza a eficácia do tratamento, mas também minimiza os riscos de efeitos colaterais adversos, melhorando substancialmente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, os resultados enfatizam a necessidade contínua de pesquisa no campo da farmacogenética, a fim de desvendar as complexas interações entre genes, medicamentos e respostas individuais. À medida que a compreensão desses mecanismos avança, maior a capacidade de desenvolver abordagens de tratamento mais precisas e personalizadas, proporcionando novos caminhos para aprimorar a terapêutica antidepressiva.

Por fim, nota-se a importância de considerar a farmacogenética como um componente fundamental na tomada de decisões clínicas para o uso de antidepressivos inibidores não seletivos de recaptação de serotonina. Ao incorporar essa abordagem inovadora, é possível otimizar os resultados do tratamento, proporcionando alívio mais eficaz e seguro para indivíduos que enfrentam o transtorno depressivo.

CONCLUSÃO

Através da realização dessa revisão sistemática, conclui-se que polimorfismos de CYP2D6 e CYP2C19 causam impacto na farmacocinética e consequentemente na farmacodinâmica dos inibidores não seletivos de recaptação de serotonina.

A capacidade de prever a falha terapêutica e desenvolver terapias individualizadas com base na genética do paciente oferece oportunidades significativas para melhorar a eficácia e a segurança dos antidepressivos. A pesquisa contínua na área da farmacogenética, portanto, é fundamental para a evolução da prática clínica e o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes e personalizadas, proporcionando um caminho promissor para melhorar o tratamento da depressão e o bem-estar dos pacientes.

REFERÊNCIAS

ARTIGAS, Francesc; NUTT, David J.; SHELTON, Richard. Mechanism of action of antidepressants. **Psychopharmacology bulletin**, v. 36, p. 123-132, 2002.

BRITO, Miguel. A farmacogenética e a medicina personalizada. **Saude & tecnologia**, n. 14, p. 05-10, 2015.

BRUNTON, Laurence L. et al. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**-13. Artmed Editora, 2018.

HASLEMO, Tore *et al.* Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6* 41 versus CYP2D6* 9 or CYP2D6* 10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients. **British journal of clinical pharmacology**, v. 85, n. 1, p. 194-201, 2019.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões**. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2021. Disponível em: <https://www.pns.iciet.fiocruz.br/wp-content/uploads/2021/12/liv101846.pdf>. Acesso em: 20 de abril de 2023.

KOH, Ara et al. Quantitative modeling analysis demonstrates the impact of CYP2C19 and CYP2D6 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of amitriptyline and its metabolite, nortriptyline. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 4, p. 532-540, 2019.

MATTHAEI, Johannes et al. Effects of genetic polymorphism in CYP2D6, CYP2C19, and the organic cation transporter OCT1 on amitriptyline pharmacokinetics in healthy volunteers and depressive disorder patients. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 688950, 2021.

Metzger IF. *et al.* Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**; 39 (4): 515-21. 2006.

MONTANÉ JAIME, Lazara Karelia et al. Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder. **Pharmacogenomics**, v. 19, n. 3, p. 197-212, 2018.

MORENO, Ricardo Alberto. et al. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 24-40, 1999.

Ramsey, Laura B. et al. Pharmacogenetics of treating pediatric anxiety and depression. **Pharmacogenomics**, 20.12: 867-870. 2019.

REIS, Marcelo. Farmacogenética aplicada ao câncer. Quimioterapia individualizada e especificidade molecular. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 39, n. 4, p. 577-586, 2006.

ROZENTHAL, Marcia. et al. Aspectos neuropsicológicos da depressão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do sul**, v. 26, p. 204-212, 2004.

RYU, S. et al. A study on CYP2C19 and CYP2D6 polymorphic effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of amitriptyline in healthy Koreans. **Clinical and translational science**, v. 10, n. 2, p. 93-101, 2017.

WENG, Qinghua et al. Effect of 24 cytochrome P450 2D6 variants found in the Chinese population on the N-demethylation of amitriptyline in vitro. **Pharmaceutical Biology**, v. 54, n. 11, p. 2475-2479, 2016.

ZASTROZHIN, M. S. et al. Impact of polymorphism of CYP2D6 on equilibrium concentration of duloxetine in patients suffering from major depressive disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 50, n. 3, p. 47-57, 2020.

ZHAN, Yun-Yun et al. Effect of CYP2D6 variants on venlafaxine metabolism in vitro. **Xenobiotica**, v. 46, n. 5, p. 424-429, 2016.