



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

VARIANTES MOLECULARES DE CYP2D6, OPRM1, COMT E CYP2C9: REVISÃO INTEGRATIVA DAS IMPLICAÇÕES FARMACOGENÓMICAS NA MEDICINA DENTÁRIA

[Molecular variants of CYP2D6, OPRM1, COMT, and CYP2C9: An integrative review
of pharmacogenomic implications in dentistry]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Luigi Colucci

Orientadores:

Doutor Rúben Miguel Pereira Fernandes

Dra Ana Cláudia dos Santos Pereira

Janeiro 2026

**VARIANTES MOLECULARES DE CYP2D6, OPRM1, COMT E
CYP2C9: REVISÃO INTEGRATIVA DAS IMPLICAÇÕES
FARMACOGENÓMICAS NA MEDICINA DENTÁRIA**

[Molecular variants of CYP2D6, OPRM1, COMT, and CYP2C9: An integrative review
of pharmacogenomic implications in dentistry]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Medicina Dentária]

Luigi Colucci

Orientadores:

Doutor Ruben Miguel Pereira Fernandes

Dra Ana Cláudia dos Santos Pereira

Janeiro 2026

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer, em primeiro lugar, aos meus pais, pela paciência, pelo apoio constante e pela confiança ao longo de todo este percurso. Sem eles, nada disto teria sido possível.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Ruben Fernandes, e à minha coorientadora, Prof.^a Dr.^a Ana Cláudia Pereira, pela disponibilidade, gentileza e apoio.

Agradeço à UFP, aos colaboradores e a todo o corpo docente que contribuiu para a minha formação.

Aos meus familiares, amigos e a todas as pessoas extraordinárias que encontrei ao longo deste percurso longo, exigente e inesquecível, deixo o meu profundo agradecimento. Aos que estiveram sempre presentes, perto ou longe, e também àqueles que já não estão: todos foram importantes.

Por fim, agradeço a mim próprio, por não ter desistido perante as dificuldades e por ter seguido em frente apesar de todos os obstáculos.

RESUMO

A farmacogenômica representa uma vertente fundamental da medicina personalizada, com crescente relevância na Medicina Dentária. Ao estudar como as variantes genéticas influenciam a resposta aos fármacos, esta abordagem permite adaptar tratamentos às características individuais de cada paciente. Em Medicina Dentária, analgésicos e anti-inflamatórios são amplamente utilizados, mas a variabilidade na resposta clínica evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas mais precisas. Genes como CYP2D6, CYP2C9, OPRM1 e COMT têm sido implicados na metabolização de opioides e AINEs, na percepção da dor e na eficácia terapêutica. Esta revisão integrativa teve como objetivo reunir e analisar criticamente a evidência científica existente sobre a associação entre polimorfismos nestes genes e a resposta a fármacos em contexto odontológico. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, abrangendo os últimos 20 anos. Foram incluídos estudos clínicos em humanos (ensaios clínicos, observacionais e relatos de caso), publicados em português, inglês, espanhol ou italiano. Excluíram-se revisões sistemáticas, estudos *in vitro* e modelos animais. Além dos dados em contexto odontológico, integraram-se estudos contextuais relevantes que abordam os mesmos genes e fármacos noutras condições clínicas. Os resultados indicam que variantes genéticas nos genes analisados estão associadas a diferenças clinicamente relevantes na eficácia, segurança e metabolização de fármacos como tramadol, codeína, ibuprofeno e propranolol. A evidência mais robusta refere-se aos genes CYP2D6 e CYP2C9, com implicações diretas na prática clínica. Apesar do seu potencial, a implementação da farmacogenômica em Medicina Dentária permanece limitada, sendo essencial desenvolver diretrizes específicas e investir em formação dos profissionais.

Palavras-chave: farmacogenômica; medicina dentária; CYP2D6; OPRM1; COMT; CYP2C9; analgésicos; medicina personalizada

ABSTRACT

Pharmacogenomics is a key component of personalized medicine and is gaining increasing relevance in Dental Medicine. By studying how genetic variants affect drug response, it allows treatments to be tailored to each patient's unique genetic profile. In dentistry, analgesics and anti-inflammatory drugs are widely prescribed, yet clinical response varies significantly among individuals. Genes such as CYP2D6, CYP2C9, OPRM1, and COMT have been implicated in opioid and NSAID metabolism, pain perception, and therapeutic outcomes. This integrative review aimed to compile and critically evaluate the scientific evidence regarding the association between polymorphisms in these genes and drug response in dental contexts. A bibliographic search was conducted in PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science, covering the past 20 years. Human clinical studies (including clinical trials, observational studies, and case reports) published in Portuguese, English, Spanish, or Italian were included. Systematic reviews, in vitro and animal studies were excluded. In addition to dental-specific data, contextual studies relevant to the genes and drugs of interest were integrated to support clinical interpretation. Results indicate that genetic variants in the target genes are associated with clinically meaningful differences in drug metabolism, efficacy, and safety—particularly regarding tramadol, codeine, ibuprofen, and propranolol. Strongest evidence was observed for CYP2D6 and CYP2C9, with direct clinical implications. Despite this potential, the integration of pharmacogenomics into dental practice remains limited, underscoring the need for clinical guidelines and professional training.

Keywords: pharmacogenomics; dental medicine; CYP2D6; OPRM1; COMT; CYP2C9; analgesics; personalized medicine.

ÍNDICE GERAL

RESUMO	ix
ABSTRACT	xi
1. Introdução.....	1
2. Metodologia.....	7
2.1. Materiais e métodos.....	7
2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica	7
2.1.2. Critérios de elegibilidade.....	8
2.1.3. Processo de seleção dos estudos.....	8
2.1.4. Extração e análise dos dados	8
2.1.5. Seleção dos estudos	9
3. Resultados.....	11
3.1. Características dos estudos selecionados.....	11
3.2. Estudos complementares com relevância farmacogenética para a medicina dentária	14
3.3. Discussão.....	16
4. Conclusão	21
5. Referências bibliográficas	23

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Fenótipos metabólicos de CYP2D6	3
Figura 2 Gene OPRM1	3
Figura 3 Gene COMT e dor.....	4
Figura 4 Gene CYP2C9 e metabolismo dos AINEs.....	5
Figura 5 Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).....	9

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Critérios PICO	7
Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão.....	13
Tabela 3. Características dos estudos complementares com relevância farmacogenética para a medicina dentária.....	15

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
COMT	Catecol-O-Metiltransferase
CPIC	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>
CYP2C9	<i>Cytochrome P450 2C9</i>
CYP2D6	<i>Cytochrome P450 2D6</i>
DPWG	<i>Dutch Pharmacogenetics Working Group</i>
OPRM1	<i>Opioid Receptor Mu 1</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
VAS	<i>Visual Analogic Scale</i>

1. Introdução

A medicina de precisão representa uma mudança estrutural no modelo tradicional de cuidados de saúde, ao deslocar o foco de abordagens terapêuticas generalizadas para estratégias individualizadas, fundamentadas nas características genéticas, moleculares, ambientais e comportamentais de cada paciente. Este paradigma reconhece que a variabilidade biológica interindividual influencia de forma decisiva tanto a suscetibilidade às doenças como a resposta aos tratamentos farmacológicos, tornando insuficientes os modelos terapêuticos baseados exclusivamente em médias populacionais (Malcangi et al., 2023).

Neste contexto, a farmacogenômica emerge como um dos pilares centrais da medicina de precisão, dedicando-se ao estudo das relações entre variantes genéticas e a resposta aos medicamentos. A sua aplicação clínica visa maximizar a eficácia terapêutica e minimizar o risco de eventos adversos, através da adaptação do fármaco e da dose ao perfil genético do indivíduo (Zanger & Schwab, 2013). Embora inicialmente mais explorada em áreas como a oncologia, cardiologia e psiquiatria, a farmacogenômica tem vindo a ganhar relevância progressiva na medicina dentária, particularmente no âmbito do controlo da dor e da inflamação pós-operatória (Freires et al., 2015; Reddy et al., 2019).

A prática dentária envolve, de forma recorrente, a prescrição de analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), fármacos essenciais na gestão da dor associada a procedimentos como extrações dentárias, cirurgias periodontais, implantologia e cirurgia oral. Contudo, a resposta clínica a estes medicamentos é altamente variável, sendo comum observar falhas terapêuticas, necessidade de doses adicionais ou ocorrência de efeitos adversos relevantes. Esta variabilidade não pode ser explicada apenas por fatores clínicos ou comportamentais, apontando para um contributo significativo de determinantes genéticos (Crews et al., 2021).

A resposta farmacológica resulta da interação entre processos de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e farmacodinâmica (interação do fármaco com os seus alvos moleculares). Polimorfismos genéticos que afetam enzimas metabolizadoras, transportadores de fármacos ou recetores farmacológicos podem alterar significativamente esses processos, conduzindo a respostas clínicas distintas entre indivíduos expostos ao mesmo regime terapêutico (Ferreira do Couto et al., 2024).

No contexto da medicina dentária, essa variabilidade assume particular relevância, uma vez que o controlo inadequado da dor pós-operatória está associado a maior consumo de medicamentos, menor adesão ao tratamento, aumento da ansiedade e pior percepção global do cuidado recebido (Saiz-Rodríguez et al., 2021). Além disso, eventos adversos associados a analgésicos e AINEs, como náuseas, sonolência, hemorragias gastrointestinais ou toxicidade renal, representam um problema clínico relevante, especialmente em populações vulneráveis (Nofziger et al., 2020).

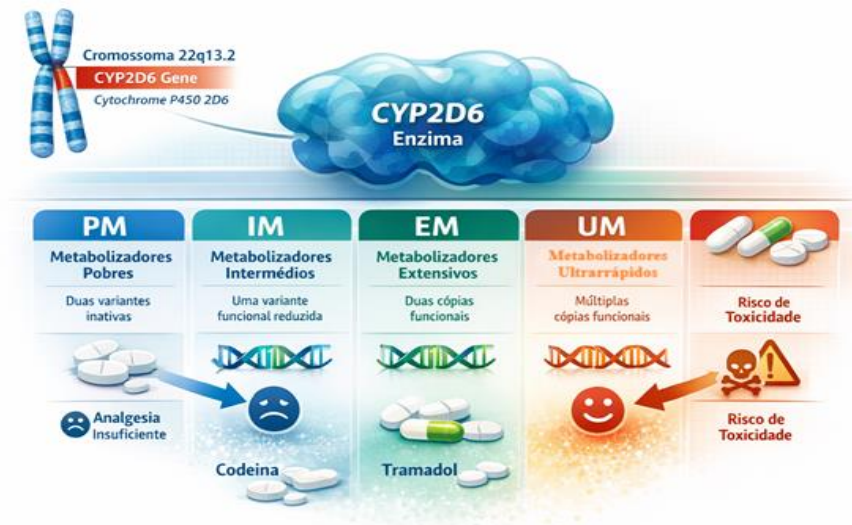
Entre os genes com maior impacto potencial na resposta aos fármacos utilizados em medicina dentária destacam-se CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9, os quais desempenham papéis complementares na metabolização dos medicamentos e na modulação da percepção da dor (Kornman et al., 2015; Malcangi et al., 2023).

O gene CYP2D6, localizado no cromossoma 22q13.2, codifica a enzima citocromo P450 2D6, responsável pela metabolização de aproximadamente 25% dos fármacos de prescrição, incluindo analgésicos opioides como codeína e tramadol (Zanger & Schwab, 2013). A atividade desta enzima é altamente polimórfica, resultando em diferentes perfis fenotípicos (Cf. Figura 1):

- Metabolizadores pobres (PM): possuem duas variantes inativas do gene;
- Metabolizadores intermédios (IM): possuem uma variante funcional e uma reduzida ou nula;
- Metabolizadores extensivos (EM): com duas cópias funcionais;
- Metabolizadores ultrarrápidos (UM): com múltiplas cópias funcionais.

As consequências clínicas desta variabilidade incluem analgesia insuficiente em metabolizadores pobres e risco aumentado de toxicidade em metabolizadores ultrarrápidos quando tratados com codeína ou tramadol (Crews et al., 2021).

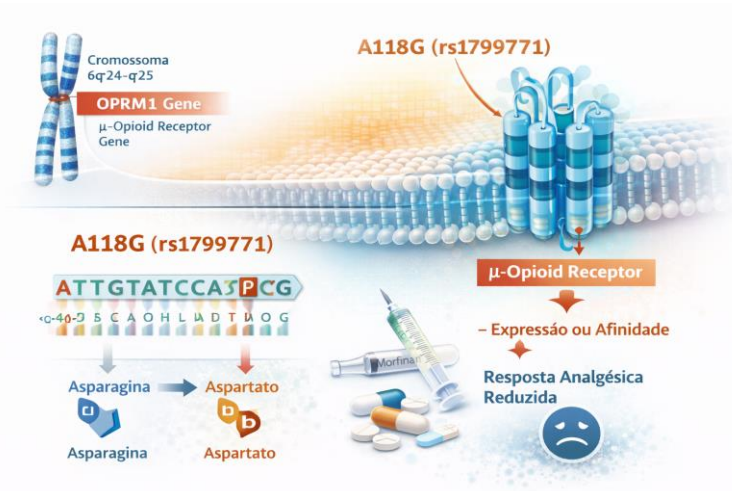
Figura 1 Fenótipos metabólicos de CYP2D6 (Fonte: elaborado pelo autor com recurso a ferramentas informáticas de desenho)



O gene OPRM1, localizado no cromossoma 6q24-q25, codifica o recetor μ -opioide, que medeia os efeitos analgésicos da morfina e outros opioides. A variante mais estudada é a A118G (rs1799771), que leva à substituição de uma asparagina por aspartato no recetor (Asn40Asp). Esta mudança pode reduzir a expressão ou afinidade do recetor pelos opioides, afetando negativamente a resposta analgésica (Kornman et al., 2015) (cf. Figura 2).

Indivíduos com o alelo G podem necessitar de doses mais elevadas para obter o mesmo nível de analgesia, embora a evidência seja ainda inconsistente entre diferentes grupos étnicos (Saiz-Rodríguez et al., 2021).

Figura 2 Gene OPRM1 (Fonte: elaborado pelo autor com recurso a ferramentas informáticas de desenho)

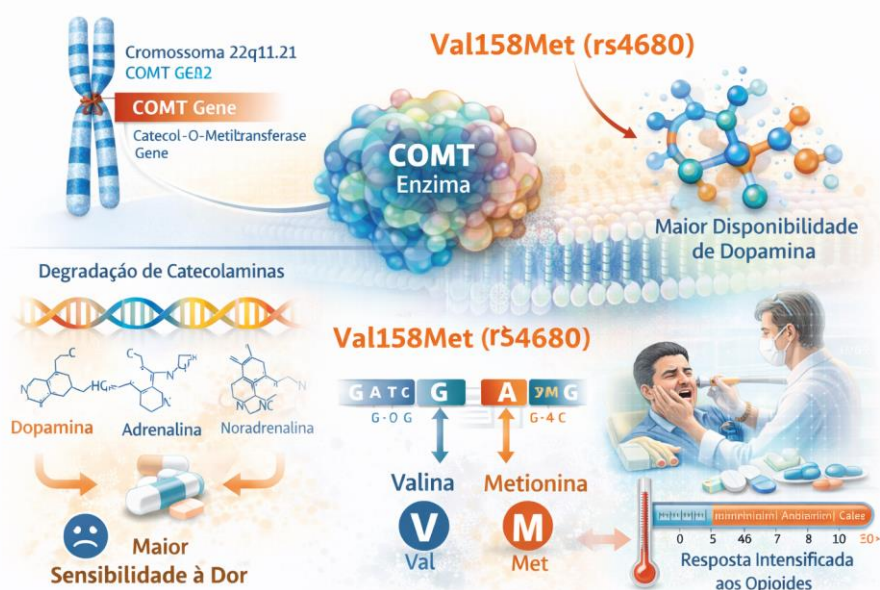


COMT (catecol-O-metiltransferase), gene localizado no cromossoma 22q11.21, é responsável pela degradação de catecolaminas como dopamina, noradrenalina e adrenalina. O polimorfismo funcional Val158Met (rs4680) altera a atividade da enzima: o alelo Met está associado a menor atividade enzimática, maior disponibilidade de dopamina e maior sensibilidade à dor (Ferreira do Couto et al., 2024) (cf. Figura 3).

Este efeito tem implicações clínicas na percepção da dor e na resposta a opioides, podendo influenciar a intensidade da dor relatada por pacientes após procedimentos dentários (Saiz-Rodríguez et al., 2021).

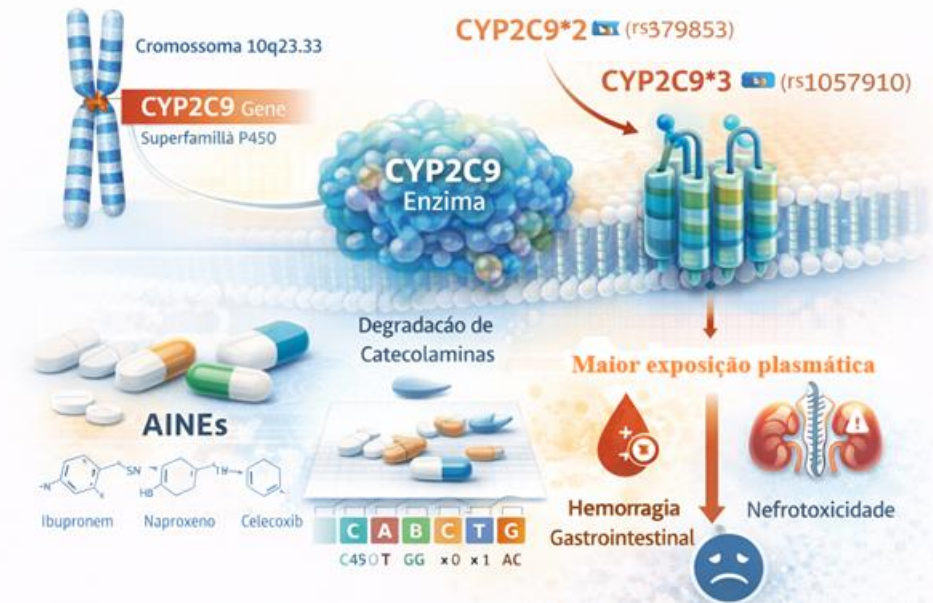
Indivíduos com genótipo Met/Met tendem a apresentar maior sensibilidade à dor e maior risco de dor persistente, o que pode influenciar tanto a percepção da dor pós-operatória quanto a resposta aos analgésicos. Na medicina dentária, esta variabilidade pode explicar diferenças na experiência subjetiva da dor após procedimentos semelhantes (Saiz-Rodríguez et al., 2021).

Figura 3 Gene COMT e dor (Fonte: elaborado pelo autor com recurso a ferramentas informáticas de desenho)



O gene CYP2C9, localizado no cromossoma 10q23.33, codifica uma enzima da superfamília P450 envolvida na metabolização de AINEs como ibuprofeno, naproxeno e celecoxib. Variantes com perda de função, como CYP2C92 (rs1799853) e CYP2C93 (rs1057910), reduzem a capacidade de metabolização do fármaco, levando a maior exposição plasmática e risco de efeitos adversos como hemorragia gastrointestinal e nefrotoxicidade (Nofziger et al., 2020) (Figura 4).

Figura 4 Gene CYP2C9 e metabolismo dos AINEs (Fonte: elaborado pelo autor com recurso a ferramentas informáticas de desenho)



A relevância clínica destas variantes na medicina dentária está associada à seleção e ajustamento da dose de AINEs em pacientes com perfis genéticos de metabolização lenta.

Esta alteração farmacocinética pode aumentar o risco de eventos adversos, como hemorragias gastrointestinais, disfunção renal ou hepatotoxicidade, especialmente em tratamentos repetidos ou em pacientes com comorbilidades (Crews et al., 2021).

Embora a maioria dos estudos farmacogenômicos tenha sido realizada em contextos médicos gerais, existem evidências crescentes específicas da medicina dentária. Um ensaio clínico multicêntrico avaliou a influência de polimorfismos em CYP2D6, OPRM1 e COMT na resposta à combinação tramadol/ibuprofeno em pacientes submetidos a cirurgia dentária, demonstrando associações significativas entre genótipo, intensidade da dor e necessidade de analgesia adicional (Saiz-Rodríguez et al., 2021).

Estes dados reforçam a relevância clínica da farmacogenômica no contexto dentário (cf. Figura 1), mas também evidenciam a heterogeneidade metodológica dos estudos disponíveis, incluindo diferenças nos desenhos experimentais, tamanhos amostrais e desfechos avaliados (Malcangi et al., 2023).

Apesar do potencial clínico reconhecido, a integração da farmacogenômica na medicina dentária permanece limitada. Esta realidade resulta, em parte, da dispersão da literatura científica, da ausência de sínteses integrativas focadas especificamente no contexto

dentário e da dificuldade em traduzir resultados de estudos isolados em recomendações clínicas práticas (Freires et al., 2015).

Assim, torna-se pertinente a realização de uma revisão integrativa que permita reunir, analisar e sintetizar criticamente a evidência disponível sobre os polimorfismos nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9, avaliando o seu impacto na resposta a analgésicos e AINEs utilizados em medicina dentária. Esta abordagem possibilita a identificação de padrões consistentes de associação, lacunas no conhecimento e áreas prioritárias para investigação futura, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas e fundamentadas na medicina de precisão.

2. Metodologia

2.1. Materiais e métodos

Este trabalho consistirá numa revisão integrativa da literatura, método que permite a inclusão de estudos com diferentes delineamentos, pretendendo a síntese crítica e abrangente do conhecimento disponível sobre o tema. Esta abordagem é adequada para identificar lacunas, fortalecer evidências e apoiar recomendações clínicas na interface entre farmacogenômica e medicina dentária.

Esta revisão integrativa seguiu as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) e foram considerados os critérios PICO (População; Intervenção, Comparação e *Outcome*) que podem ser consultados na Tabela 1.

Tabela 1: Critérios PICO

CRITÉRIO	DESCRIÇÃO
População (P)	Pacientes submetidos a procedimentos clínicos em Medicina Dentária.
Intervenção (I)	Administração de analgésicos e/ou anti-inflamatórios.
Comparação (C)	Diferentes perfis genéticos (com ou sem variantes nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT ou CYP2C9).
<i>Outcome</i> (O)	Resposta clínica e/ou farmacológica (eficácia analgésica, controlo da dor/inflamação, ocorrência de efeitos adversos)

2.1.1. Fontes e estratégia de pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 20 de dezembro de 2025 nas bases de dados *PubMed/MEDLINE*, *Scopus* e *Web of Science* utilizando como filtros o limite temporal 2005-2025 e artigos completos disponíveis online e as seguintes palavras-chave combinadas entre si com os operadores booleanos AND e/ou OR: “CYP2D6”, “OPRM1”, “COMT”, “CYP2C9”, “non-steroidal anti-inflammatory drug”, “analgesic”, “polymorfism”, “genetic variant”, “oral surgery” e “dentistry”

A *query* utilizada foi: ((CYP2D6 OR OPRM1 OR COMT OR CYP2C9) AND (polymorphism OR genetic variant OR SNP OR genotype) AND (analgesic OR NSAID OR "non-steroidal anti-inflammatory drug" OR opioid OR tramadol OR codeine OR ibuprofen) AND (dentistry OR dental OR "oral surgery" OR "dental extraction" OR "oral pain"))

2.1.2. Critérios de elegibilidade

Critérios de inclusão:

1. Estudos com humanos (adultos ou crianças);
2. Publicados nos últimos 20 anos (2005–2025);
3. Que investiguem a associação entre polimorfismos nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT ou CYP2C9 e a resposta a analgésicos (ex: codeína, tramadol, paracetamol) ou anti-inflamatórios (ex: ibuprofeno, naproxeno);
4. Aplicados em contexto dentário (cirurgias dentárias, extrações, dor orofacial, etc.);
5. Tipos de estudo: ensaios clínicos, estudos de coorte, caso-controle, estudos transversais e relatos de caso relevantes;
6. Idiomas: português, inglês, espanhol ou italiano.

Critérios de exclusão:

1. Estudos *in vitro*, em animais ou modelos computacionais;
2. Revisões sistemáticas, meta-análises e editoriais (podem ser utilizados apenas como apoio contextual);
3. Estudos que não abordem diretamente os genes-alvo ou fármacos de interesse;
4. Artigos sem acesso ao texto completo.

2.1.3. Processo de seleção dos estudos

A seleção dos estudos foi realizada em várias etapas. Inicialmente, os títulos e resumos foram analisados para avaliar a relevância face ao tema de investigação. Posteriormente, os artigos completos foram lidos na íntegra, aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão definidos.

2.1.4. Extração e análise dos dados

A extração dos dados foi realizada com recurso a um quadro padronizado, contendo os seguintes campos: Autor (Ano), Desenho do estudo, População, Procedimento dentário,

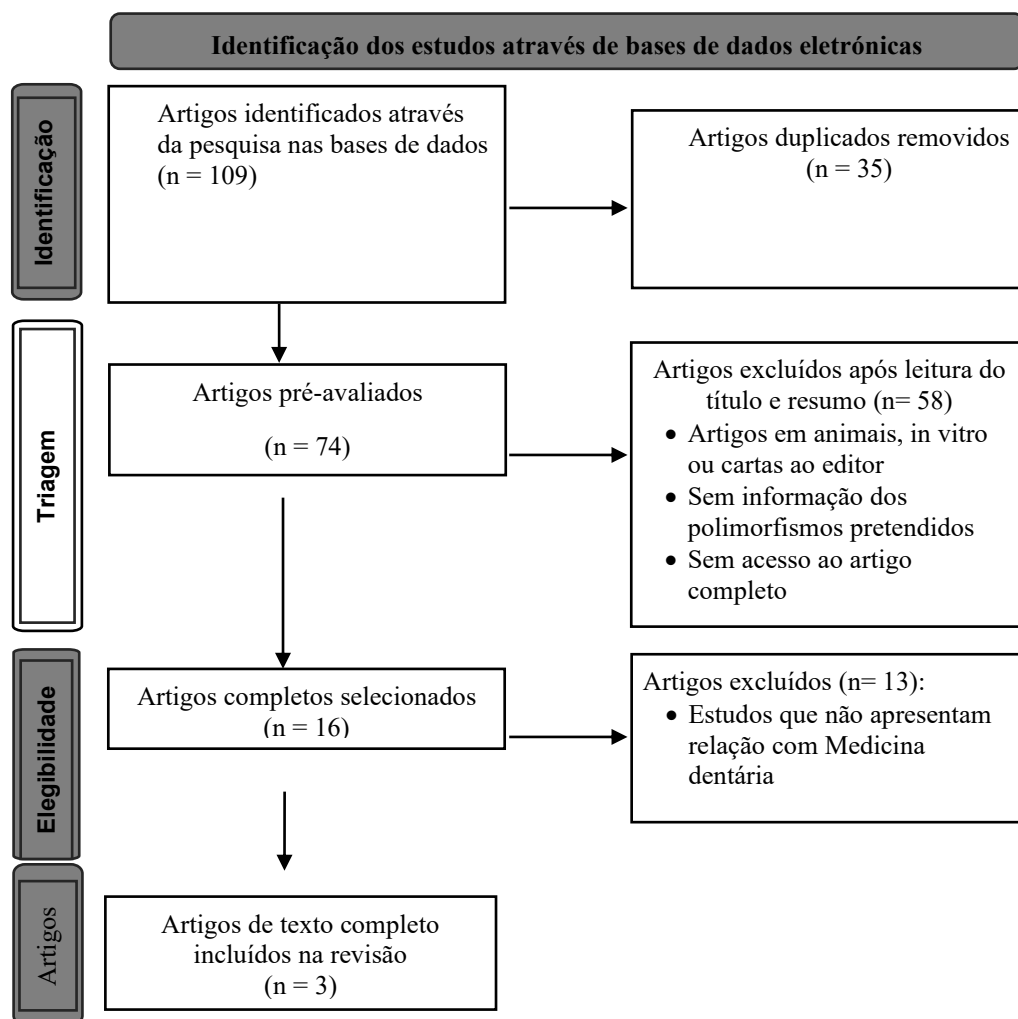
Gene(s) analisados, Polimorfismos analisados, Fármaco(s) de interação, Desfechos avaliados e Principais resultados. Os dados foram sistematizados numa tabela síntese e analisados de forma narrativa.

2.1.5. Seleção dos estudos

Inicialmente, obteve-se um total de 109 artigos das várias bases de dados. Destes resultados, 35 artigos estavam duplicados, tendo então sido excluídos. Nos 74 artigos restantes realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título e resumo, o que levou à exclusão de 58 artigos por não estarem de acordo com os critérios de inclusão e/ou o objetivo primário estabelecido para o trabalho.

Para leitura integral, restaram um total de 16, dos quais 13 artigos foram eliminados por não estarem de acordo com o objetivo desta revisão. O processo de triagem encontra-se definido no diagrama PRISMA que pode ser consultado na Figura 5.

Figura 5 Fluxograma PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



Variantes moleculares de CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9: revisão integrativa das implicações farmacogenómicas na medicina dentária

3. Resultados

A pesquisa bibliográfica realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e Web of Science, de acordo com os critérios de inclusão previamente definidos, resultou na identificação de um número limitado de estudos originais que investigaram a associação entre polimorfismos genéticos nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9 e a resposta a analgésicos ou anti-inflamatórios em contexto de Medicina Dentária.

Após o processo de seleção e avaliação da elegibilidade, foram incluídos três estudos clínicos publicados nos últimos 20 anos, todos realizados em seres humanos e envolvendo procedimentos dentários associados a dor pós-operatória, nomeadamente cirurgia dentária e extração de terceiros molares.

3.1. Características dos estudos selecionados

As características e resultados dos 3 estudos incluídos são apresentados na Tabela 2.

Os estudos incluídos apresentaram delineamentos clínicos observacionais ou experimentais e envolveram populações entre 118 e 200 pacientes. Os procedimentos dentários analisados incluíram cirurgia dentária com dor moderada a severa e extrações de terceiros molares inferiores. Os fármacos avaliados foram predominantemente tramadol e ibuprofeno, administrados isoladamente ou em combinação.

Os genes analisados abrangeram tanto enzimas envolvidas na metabolização dos fármacos (CYP2D6 e CYP2C9) como genes relacionados com a resposta farmacodinâmica e a modulação da dor (OPRM1 e COMT).

CYP2D6

No estudo de Saiz-Rodríguez et al. (2021), os pacientes classificados como metabolizadores pobres de CYP2D6 apresentaram uma tendência para maior latência no início do efeito analgésico do tramadol, quando comparados com metabolizadores normais. Embora estas diferenças não tenham atingido significância estatística em todos os desfechos, os resultados sugerem um impacto clínico potencial da reduzida conversão do tramadol no seu metabólito ativo (O-desmetiltramadol).

OPRM1

O mesmo estudo identificou uma associação significativa entre o polimorfismo OPRM1 A118G (rs1799971) e a resposta analgésica ao tramadol. Os indivíduos portadores do alelo G apresentaram melhor controlo da dor pós-operatória, sugerindo uma maior sensibilidade à ativação do recetor μ -opioide.

CYP2C9

Nos estudos conduzidos por Weckwerth et al. (2021), os polimorfismos CYP2C9*2 e *3 foram analisados em pacientes submetidos à extração de terceiros molares tratados com ibuprofeno. Os autores observaram que os metabolizadores intermédios e pobres apresentaram tendência a menor intensidade de dor nas primeiras horas pós-operatórias, possivelmente relacionada com uma exposição plasmática prolongada ao fármaco. No entanto, estas diferenças não se mantiveram ao longo do tempo, nem foram estatisticamente robustas.

COMT

A influência do gene COMT, particularmente do polimorfismo Val158Met (rs4680) e de haplótipos associados, foi avaliada em estudos observacionais após extração dentária. Os resultados indicaram que variantes de COMT estiveram associadas a diferenças na perceção da dor, trismo e inflamação pós-operatória. Contudo, não foi demonstrada uma associação direta entre estes polimorfismos e a eficácia farmacológica específica do ibuprofeno ou de outros analgésicos.

Tabela 2. Características dos estudos incluídos na revisão (continua na página seguinte)

Autor (Ano)	Desenho do estudo	População / Procedimento dentário	Gene(s)	Polimorfismos analisados	Fármaco(s)	Desfechos avaliados	Principais resultados
Saiz-Rodríguez et al. (2021)	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico	118 pacientes após cirurgia dentária com dor moderada a severa	CYP2D6, OPRM1, COMT, CYP2C9	CYP2D6 (*1, *2, *4, *10, *41); OPRM1 rs1799971 (A118G); COMT rs4680 (Val158Met); CYP2C9 (*2, *3)	Tramadol, Ibuprofeno, combinação	Intensidade da dor (VAS), latência do efeito analgésico, efeitos adversos	Metabolizadores pobres de CYP2D6 apresentaram tendência a latência analgésica mais prolongada; portadores do alelo G de OPRM1 A118G apresentaram melhor resposta analgésica ao tramadol; COMT e CYP2C9 não mostraram associações estatisticamente significativas com eficácia analgésica
Weckwerth et al. (2021)	Estudo clínico observacional	200 pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores	CYP2C8, CYP2C9	CYP2C9 (*2, *3)	Ibuprofeno 600 mg	Dor pós-operatória (VAS), consumo de medicação de resgate	Metabolizadores intermédios e pobres de CYP2C9 apresentaram tendência a menor intensidade de dor nas primeiras horas pós-operatórias; Diferenças não mantidas ao longo do tempo
Weckwerth et al. (2021)	Estudo clínico observacional	Pacientes após extração de terceiros molares	COMT, OPRM1	COMT haplótipos (incluindo rs4680); OPRM1 rs1799971	Ibuprofeno	Dor, trismo e inflamação pós-operatória	Haplótipos de COMT associados a diferenças na percepção da dor e inflamação; ausência de avaliação direta da eficácia farmacológica estratificada por genótipo

3.2. Estudos complementares com relevância farmacogenética para a medicina dentária

Para além dos estudos clínicos diretamente realizados em contexto odontológico, foram incluídos nesta revisão um conjunto de estudos contextuais relevantes, que abordam os mesmos genes (CYP2D6, CYP2C9, COMT e OPRM1) e fármacos semelhantes, mas em outras condições médicas (Tabela 3). Estes estudos fornecem base mecanística, farmacocinética e farmacodinâmica sólida para interpretar os achados odontológicos, bem como reforçam a relevância clínica da farmacogenómica na modulação da resposta terapêutica à dor.

Os estudos de Slade et al. (2021), Zlendić et al. (2024) e Nascimento et al. (2019) são particularmente pertinentes por abordarem dor orofacial associada a disfunção temporomandibular (DTM), uma condição frequentemente gerida em contexto dentário. Nestes, variantes de COMT e OPRM1 mostraram influenciar significativamente a percepção da dor e o sucesso terapêutico.

Por outro lado, os trabalhos de Wang et al. (2006) e Stamer et al. (2007) reforçam a importância clínica da genotipagem de CYP2D6 na resposta a tramadol em dor pós-operatória, enquanto Kirchheiner et al. (2007) confirma a influência de CYP2C9 na farmacocinética do ibuprofeno, um dos AINEs mais utilizados em Medicina Dentária. Finalmente, Lötsch et al. (2009) fornece suporte farmacodinâmico para a variante A118G de OPRM1, associando-a a diferenças individuais na sensibilidade a opioides.

Assim, esta evidência complementar, embora não tenha sido conduzida especificamente em contexto dentário, os seus resultados oferecem fundamentação biológica sólida para as associações observadas nos estudos incluídos na presente revisão integrativa, apoiando a relevância clínica da farmacogenómica na Medicina Dentária.

Tabela 3. *Características dos estudos complementares com relevância farmacogenética para a medicina dentária*

Estudo	Gene(s) analisado(s)	População/Contexto	Fármaco(s) ou abordagem	Principais resultados	Aplicabilidade na Medicina Dentária
Wang et al. (2006)	CYP2D6	Cirurgia abdominal maior	Tramadol	Portadores do alelo *10 necessitaram de doses mais elevadas para obter analgesia	Corroborar impacto clínico de variantes de CYP2D6 também na dor aguda
Stamer et al. (2007)	CYP2D6	Pós-operatório geral	Tramadol	Metabolizadores pobres apresentaram menor eficácia e maior consumo de tramadol	Reforça relação entre genótipo CYP2D6 e resposta clínica a opioides
Kirchheiner et al. (2007)	CYP2C9	Voluntários saudáveis	Ibuprofeno	Menor metabolismo em *2 e *3, com maior exposição plasmática	Confirma relevância farmacocinética de CYP2C9 nos AINEs usados em medicina dentária
Lötsch et al. (2009)	OPRM1 (A118G)	Diversas populações	Morfina e outros opioides	Alelo G associado a diferenças na sensibilidade a opioides	Apoia impacto farmacodinâmico de OPRM1, com possível aplicação em dor dentária
Nascimento et al. (2019)	COMT (rs4680)	Pacientes com DTM crônica; estudo com PET cerebral	Endógena (atividade μ -opioide cerebral)	Alelo Met associado a menor atividade opioide endógena e maior dor crônica	Suporte neurobiológico à variabilidade genética na dor
Slade et al. (2021)	COMT (rs4680)	Pacientes com dor associada a DTM (n=200); ensaio clínico randomizado	Propranolol	Portadores do alelo Met beneficiaram mais do tratamento com propranolol	Evidência de que COMT modula resposta terapêutica em dor orofacial crônica
Zlendić et al. (2024)	COMT, OPRM1	Pacientes com DTM dolorosa (n=120)	Multimodal (AINEs, fisioterapia, etc.)	Associação entre variantes genéticas e sucesso terapêutico; COMT e OPRM1 influenciam resposta clínica	Apoia aplicação de farmacogenômica na dor orofacial complexa

3.3. Discussão

A presente revisão integrativa analisou criticamente a evidência disponível sobre a associação entre polimorfismos nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9 e a resposta clínica a analgésicos e anti-inflamatórios utilizados em Medicina Dentária. Atendendo à escassez de estudos dentários especificamente desenhados para avaliar farmacogenómica, os resultados foram interpretados à luz de estudos contextuais relevantes e das *guidelines* farmacogenômicas internacionais (CPIC e DPWG), permitindo uma análise mais robusta dos mecanismos subjacentes e da sua relevância clínica.

O gene CYP2D6 é responsável pela metabolização de opioides como o tramadol e a codeína em metabólitos ativos. A atividade enzimática deste gene é altamente polimórfica, podendo resultar em fenótipos que vão de metabolizadores ultrarrápidos a metabolizadores pobres (Crews et al., 2021). Esta variabilidade tem impacto direto na eficácia e segurança dos fármacos, o que é particularmente relevante na Medicina Dentária, onde o tramadol e a codeína são opções frequentemente utilizadas para controlo da dor moderada a severa no pós-operatório.

No estudo clínico de Saiz-Rodríguez et al. (2021), foi identificada uma tendência para menor eficácia do tramadol em pacientes metabolizadores pobres, o que é consistente com a menor conversão para o metabólito ativo e conseqüente analgesia reduzida. Este resultado é particularmente relevante, pois evidencia que, mesmo no contexto de dor aguda e de curta duração, a genotipagem pode fornecer dados úteis para prever a resposta terapêutica

Esta observação encontra forte sustentação nos estudos contextuais. Wang et al. (2006) demonstraram que indivíduos portadores do alelo *10 de CYP2D6 necessitaram de doses mais elevadas de tramadol para controlo adequado da dor após cirurgia abdominal. Do mesmo modo, Stamer et al. (2007) identificaram menor eficácia analgésica e maior necessidade de tramadol em metabolizadores pobres, reforçando o impacto clínico destas variantes genéticas.

As *guidelines* do *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) e do *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) refletem esta evidência, recomendando a evitação de tramadol e codeína em metabolizadores pobres de CYP2D6 devido à probabilidade de resposta subótima, e em metabolizadores

ultrarrápidos devido ao risco de toxicidade (Crews et al., 2021; Matic et al., 2022). Assim, os resultados dentários observados nesta revisão alinham-se com um corpo de evidência clínica mais amplo e reforçam a relevância do genótipo CYP2D6 na prática da Medicina Dentária.

O gene OPRM1 codifica o recetor μ -opioide, principal alvo dos opioides. O polimorfismo A118G (rs1799971) tem sido associado a alterações na expressão e funcionalidade do recetor, influenciando a eficácia analgésica e as necessidades posológicas. A substituição de adenina por guanina na posição 118 altera a estrutura da proteína recetora, podendo afetar a afinidade pelos ligandos e a eficácia da sinalização intracelular. Esta variante é, assim, considerada um dos principais determinantes farmacodinâmicos da resposta aos opioides.

No estudo de Saiz-Rodríguez et al. (2021), indivíduos portadores do alelo G apresentaram melhor resposta ao tramadol, indicando maior sensibilidade farmacodinâmica. Este resultado é particularmente relevante para Medicina Dentária, onde os opioides são frequentemente prescritos em contexto pós-operatório ou em pacientes com limiar de dor alterado. Lötsch et al. (2009) descreveram diferenças significativas na sensibilidade a opioides entre portadores do alelo G em várias populações, sugerindo que a presença desta variante pode justificar, pelo menos em parte, a heterogeneidade na resposta observada clinicamente.

Zlendić et al. (2024) também identificaram impacto do OPRM1 no sucesso terapêutico em pacientes com dor orofacial associada a DTM, sugerindo que variantes farmacodinâmicas devem ser consideradas em estratégias de medicina personalizada. Esta observação é importante, pois reforça que não apenas a farmacocinética (como no caso de CYP2D6 e CYP2C9), mas também a farmacodinâmica deve ser incorporada na personalização da terapêutica analgésica

Embora as *guidelines* CPIC reconheçam que a evidência para OPRM1 ainda não é suficientemente robusta para recomendações clínicas formais, os dados disponíveis sustentam a sua relevância como modulador farmacodinâmico (Crews et al., 2021).

Em Medicina Dentária, onde a intensidade da dor pós-operatória pode variar consideravelmente entre indivíduos submetidos ao mesmo procedimento, a variabilidade genética em OPRM1 pode ajudar a explicar diferenças clínicas que não são totalmente justificadas por fatores técnicos ou farmacocinéticos.

O gene CYP2C9 codifica uma enzima fundamental no metabolismo de diversos AINEs, incluindo o ibuprofeno. Variantes funcionais como CYP2C92 e CYP2C93 reduzem a depuração do fármaco, aumentando a exposição sistêmica e provavelmente influenciando tanto a eficácia como o risco de efeitos adversos (Kirchheiner et al., 2007).

Nos estudos dentários incluídos, nomeadamente os de Weckwerth et al. (2021) e Saiz-Rodríguez et al. (2021), os metabolizadores intermédios e pobres de CYP2C9 apresentaram tendência para maior alívio da dor nas primeiras horas após administração de ibuprofeno. Contudo, estas diferenças não se mantiveram de forma consistente ao longo do tempo, nem atingiram significância estatística robusta.

A interpretação destes resultados torna-se mais clara quando integrada com os estudos contextuais. Kirchheiner et al. (2007) demonstraram, em voluntários saudáveis, que metabolizadores lentos de CYP2C9 apresentam maior exposição plasmática ao ibuprofeno, o que pode explicar um efeito analgésico inicial mais pronunciado. Este mecanismo farmacocinético fornece uma explicação plausível para as tendências observadas em contexto dentário, ainda que a tradução clínica exija estudos com maior poder estatístico.

A enzima COMT está envolvida na degradação de catecolaminas e desempenha um papel relevante na modulação da dor a nível central. O polimorfismo Val158Met (rs4680) e os haplótipos associados influenciam a atividade enzimática e, consequentemente, a sensibilidade individual à dor (Diatchenko et al., 2005).

Nos estudos dentários analisados, as variantes de COMT estiveram associadas a diferenças na perceção subjetiva da dor, inflamação e trismo, mas não demonstraram associação direta com a eficácia farmacológica de ibuprofeno ou outros analgésicos. Estes resultados estão em consonância com os estudos contextuais, que sugerem que COMT atua predominantemente como modulador da experiência dolorosa, e não como determinante direto da resposta farmacológica.

Slade et al. (2021) demonstraram que pacientes com o alelo Met beneficiaram significativamente do tratamento com propranolol para dor por DTM, sugerindo que COMT modula a resposta a abordagens farmacológicas. Nascimento et al. (2019), através de neuroimagem, mostraram que portadores do alelo Met apresentaram menor atividade opioide endógena e maior intensidade de dor, reforçando o papel central de

COMT na experiência dolorosa. Estes dados são especialmente relevantes em Medicina Dentária, pois explicam porque alguns pacientes apresentam dor desproporcionada em relação à intervenção realizada.

Em Zlendić et al. (2024), COMT influenciou o sucesso terapêutico em abordagem multimodal, incluindo AINEs, indicando a sua relevância clínica em planos de tratamento combinados. A influência de COMT ultrapassa a simples modulação da dor aguda e pode ter implicações também na cronificação da dor, sendo um marcador potencial de risco para síndromes dolorosas persistentes após procedimentos dentários.

Os estudos analisados demonstram que a farmacogenômica tem potencial para personalizar a gestão da dor em Medicina Dentária. A integração de estudos contextuais, como os de Wang et al. (2006), Stamer et al. (2007), Kirchheiner et al. (2007), Lötsch et al. (2009), Nascimento et al. (2019), Slade et al. (2021) e Zlendić et al. (2024), com os dados dentários atuais, oferece uma visão abrangente da influência genética na eficácia e segurança de fármacos usados rotineiramente na prática dentária.

A evidência mais robusta recai sobre CYP2D6, cujas variantes demonstram impacto clínico direto na eficácia de tramadol e codeína. CYP2C9 apresenta efeito relevante na farmacocinética de ibuprofeno, com implicações na dose e no risco de efeitos adversos. As variantes de OPRM1 e COMT, embora com menor consistência, mostram-se promissoras na explicação de respostas analgésicas interindividuais e podem ser particularmente úteis em casos de dor orofacial complexa.

Adicionalmente, diretrizes internacionais, como as do CPIC (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) e da DPWG (*Dutch Pharmacogenetics Working Group*), já recomendam modificações terapêuticas com base nos genótipos de CYP2D6, CYP2C9 e OPRM1 (Crews et al., 2021; Matic et al., 2022), destacando a maturidade e aplicabilidade clínica do conhecimento acumulado nesta área. A ausência de recomendações específicas para o contexto dentário representa uma lacuna que pode e deve ser preenchida.

Com base nesta evidência, é recomendável o desenvolvimento de protocolos clínicos padronizados, formação dos profissionais em farmacogenômica e a implementação de sistemas de suporte à decisão clínica baseados em perfil genético. A integração destas práticas poderá aumentar a eficácia terapêutica, reduzir falhas no controlo da dor e minimizar os riscos associados à farmacoterapia em Medicina Dentária.

Variantes moleculares de CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9: revisão integrativa das implicações farmacogenômicas na medicina dentária

Finalmente, destaca-se a necessidade de mais estudos clínicos específicos em populações que envolvam tratamentos dentários, com amostras representativas e análise integrada de múltiplos genes, para que seja possível consolidar diretrizes terapêuticas personalizadas e baseadas em evidência robusta.

4. Conclusão

A presente revisão integrativa permitiu consolidar a evidência científica atual sobre o impacto dos polimorfismos genéticos nos genes CYP2D6, OPRM1, COMT e CYP2C9 na resposta a analgésicos e anti-inflamatórios amplamente utilizados na prática clínica dentária. Através da análise de estudos realizados em contexto dentário e de investigações contextuais relevantes, foi possível demonstrar que a variabilidade genética influencia significativamente a eficácia terapêutica, o risco de efeitos adversos e a percepção da dor.

A evidência mais robusta foi identificada para o gene CYP2D6, particularmente na metabolização de opioides como o tramadol e a codeína. Polimorfismos neste gene determinam fenótipos de metabolização que impactam diretamente a resposta analgésica, justificando a necessidade de genotipagem prévia em certos casos clínicos. O gene CYP2C9, por sua vez, afeta a farmacocinética de AINEs como o ibuprofeno, sendo relevante na definição de dose segura e eficaz.

As variantes do gene OPRM1 demonstraram influência sobre a sensibilidade aos opioides, sobretudo no contexto da dor orofacial crônica, enquanto COMT revelou papel central na modulação da percepção dolorosa e na resposta a abordagens farmacológicas adjuvantes.

Desta forma a farmacogenômica representa uma ferramenta promissora para a medicina dentária de precisão, promovendo maior eficácia analgésica e redução de eventos adversos. No entanto, a aplicação clínica sistemática ainda é limitada pela escassez de estudos específicos e pela necessidade de formação técnica adequada dos profissionais de saúde oral.

Neste sentido, torna-se imperativo fomentar o desenvolvimento de sistemas de suporte à decisão baseados em perfis genéticos constituirá um passo essencial para a integração plena da farmacogenômica na prática clínica.

Assim, a Medicina Dentária encontra-se diante de uma oportunidade significativa para evoluir rumo a uma prática mais personalizada, segura e eficiente, apoiada na genômica aplicada. A incorporação criteriosa da farmacogenômica poderá representar um novo paradigma na gestão da dor e inflamação em ambiente dentário.

5. Referências bibliográficas

- Crews, K. R., Monte, A. A., Huddart, R., Caudle, K. E., Kharasch, E. D., Gaedigk, A., Dunnenberger, H. M., Leeder, J. S., Callaghan, J. T., Samer, C. F., Klein, T. E., Haidar, C. E., Van Driest, S. L., Ruano, G., Sangkuhl, K., Cavallari, L. H., Müller, D. J., Prows, C. A., Nagy, M., Somogyi, A. A., ... Skaar, T. C. (2021). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 110(4), 888–896. <https://doi.org/10.1002/cpt.2149>
- Dean L, Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype. 2015 Sep 10 [Updated 2025 Jan 17]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315950/>
- Diatchenko, L., Slade, G. D., Nackley, A. G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S. A., Shagin, D., Max, M. B., Makarov, S. S., & Maixner, W. (2005). Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Human molecular genetics*, 14(1), 135–143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
- Matic, M., Nijenhuis, M., Soree, B., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., Houwink, E. J. F., Mulder, H., Rongen, G. A. P. J. M., Weide, J. V., Wilffert, B., Swen, J. J., Guchelaar, H. J., Deneer, V. H. M., & van Schaik, R. H. N. (2022). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *European journal of human genetics: EJHG*, 30(10), 1105–1113. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00920-y>
- Ferreira do Couto, M. L., Fonseca, S., & Pozza, D. H. (2024). Pharmacogenetic Approaches in Personalized Medicine for Postoperative Pain Management. *Biomedicines*, 12(4), 729. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12040729>
- Freires, I. A., et al. (2015). Pharmacogenomics and dental practice: Clinical implications and current researches. *Odontologia Clinica-Científica*, 14(1), 87–92.
- Kirchheiner, J., Schmidt, H., Tzvetkov, M., Keulen, J. T., Lötsch, J., Roots, I., & Brockmöller, J. (2007). Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *The pharmacogenomics journal*, 7(4), 257–265. <https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500406>
- Kornman, K. S., Duff, G. W., Huttner, K. H., Polverini, P. J., & Hu, J. C. (2015). Pharmacogenomics for oral disease. In Sonis, S. T. (Ed.), *Genomics, Personalized Medicine and Oral Disease* (pp. 363–388). Springer.
- Lötsch, J., Skarke, C., Grösch, S., Darimont, J., Schmidt, H., & Geisslinger, G. (2002). The polymorphism A118G of the human mu-opioid receptor gene decreases the pupil constrictory effect of morphine-6-glucuronide but not that of morphine. *Pharmacogenetics*, 12(1), 3–9. <https://doi.org/10.1097/00008571-200201000-00002>

- Malcangi, G., Patano, A., Guglielmo, M., Sardano, R., Palmieri, G., Di Pede, C., de Ruvo, E., Inchingolo, A. D., Mancini, A., Inchingolo, F., Bordea, I. R., Dipalma, G., & Inchingolo, A. M. (2023). Precision medicine in oral health and diseases: A systematic review. *Journal of Personalized Medicine*, 13(5), 725. <https://doi.org/10.3390/jpm13050725>
- Nascimento, T. D., Yang, N., Salman, D., Jassar, H., Kaciroti, N., Bellile, E., Danciu, T., Koeppe, R., Stohler, C., Zubieta, J. K., Ellingrod, V., & DaSilva, A. F. (2019). μ -Opioid Activity in Chronic TMD Pain Is Associated with COMT Polymorphism. *Journal of dental research*, 98(12), 1324–1331. <https://doi.org/10.1177/0022034519871938>
- Nofziger, C., Turner, A. J., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Agúndez, J. A. G., Black, J. L., Dunnenberger, H. M., Ruano, G., Kennedy, M. A., Phillips, M. S., Hachad, H., Klein, T. E., & Gaedigk, A. (2020). PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 107(1), 154–170. <https://doi.org/10.1002/cpt.1643>
- Saiz-Rodríguez, M., Ovejero-Benito, M. C., Román, M., Zubiaur, P., Wojnicz, A., Martínez, C., & Abad-Santos, F. (2021). Influence of genetic polymorphisms on the response to tramadol, ibuprofen, and the combination in patients with moderate to severe pain after dental surgery. *Clinical Therapeutics*, 43(9), 1530–1540.
- Slade, G. D., Fillingim, R. B., Ohrbach, R., Hadgraft, H., Willis, J., Arbes, S. J., Jr, & Tchivileva, I. E. (2021). COMT Genotype and Efficacy of Propranolol for TMD Pain: A Randomized Trial. *Journal of dental research*, 100(2), 163–170. <https://doi.org/10.1177/0022034520962733>
- Stamer, U. M., Musshoff, F., Kobilay, M., Madea, B., Hoeft, A., & Stuber, F. (2007). Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 82(1), 41–47. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100152>
- Wang, D., Chen, H., Momary, K. M., Cavallari, L. H., Johnson, J. A., & Sadee, W. (2006). Regulatory polymorphism in intron 3 of the human mu opioid receptor (OPRM1) gene. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 317(2), 546–553.
- Weckwerth, G. M., Dionísio, T. J., Costa, Y. M., Colombini-Ishiquiriama, B. L., Oliveira, G. M., Torres, E. A., Bonjardim, L. R., Calvo, A. M., Moore, T., Absher, D. M., & Santos, C. F. (2021). CYP450 polymorphisms and clinical pharmacogenetics of ibuprofen after lower third molar extraction. *European journal of clinical pharmacology*, 77(5), 697–707. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03046-0>
- Weckwerth, G. M., Martins, A. R. R., Bastos, I. V. M., Cardoso, C. G., de Oliveira, J. P. G., da Silva, J. G. F., & Soares, S. (2021). Effect of COMT and OPRM1 Polymorphisms on Clinical Parameters of Pain, Trismus, and Swelling in Patients Undergoing Lower Third Molar Surgery. *Frontiers in Pharmacology*, 12, 643874.
- Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 138(1), 103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>

Zlendić, M., Vrbanović, E., Trošelj, K. G., Tomljanović, M., Đerfi, K. V., & Alajbeg, I. Z. (2024). Genetic influence on treatment outcomes in patients with pain-related temporomandibular disorders. *Journal of oral rehabilitation*, 51(8), 1542–1554. <https://doi.org/10.1111/joor.13730>