

Influência da Variação Genética na Lesão Hepática Induzida por Fármacos

Raiane Caputi Silva Dias*¹, Pedro Henrique Lessa de Oliveira², Samella Soares Oliveira Medeiros², Ana Luiza Naujorks Zimmer², Bianca de Souza Ferreira³, Bruna Dell'Acqua Cassão*²

¹Universidade Federal de Goiás – Goiânia – Goiás

³Centro Universitário Goyazes (Unigoyazes) – Trindade - Goiás

²Centro Universitário Alfredo Nasser (UNIFAN) – Aparecida de Goiânia – Goiás

*Autor correspondente: Raiane Caputi Silva Dias raianedias90@discente.ufg.br

*Orientadora: Bruna Dell Acqua Cassão

Introdução: A Lesão Hepática Induzida por Drogas (DILI) é uma reação adversa rara, porém potencialmente grave, capaz de evoluir para insuficiência hepática aguda, transplante ou óbito. A suscetibilidade individual está relacionada a variações genéticas que influenciam o metabolismo de fármacos, o transporte de substâncias, a resposta ao estresse celular e os mecanismos imunológicos. O avanço do Estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS) tem possibilitado identificar polimorfismos associados a determinados medicamentos, embora ainda não seja possível prever com precisão quais pacientes desenvolverão a condição.

Objetivo: Avaliar o impacto dos polimorfismos genéticos nas causas da DILI, considerando diferentes substâncias medicamentosas e suplementos alimentares, com base nas evidências científicas disponíveis. **Metodologia:** Foi realizada revisão de literatura nas bases PubMed e Scielo, incluindo artigos publicados nos últimos 12 anos, em inglês ou português, com texto completo disponível. Foram considerados estudos de metanálise, coortes e revisões sistemáticas que abordassem a relação entre perfis genéticos e casos de DILI. **Resultados e Discussão:** Dos 128 artigos encontrados, apenas 5 atenderam aos critérios da revisão. Os estudos mostraram que determinadas variantes genéticas podem interferir na metabolização de fármacos, como no caso do trandolapril, em que o polimorfismo CES1 G143E reduziu a ativação do pró-fármaco em análises laboratoriais, mas não apresentou impacto estatisticamente significativo em ensaios clínicos. Outras pesquisas multicêntricas identificaram a associação do gene HLA-A*33:1 com reações adversas relacionadas a medicamentos como terbinafina, fenofibrato e ticlopidina, além de variações em outros genes e cromossomos. Apesar da significância estatística, o número reduzido de casos limita a confirmação definitiva dessas associações. Também foi observada a ligação entre o gene STAT4 e casos de DILI hepatocelular, reforçando a importância dos mecanismos imunológicos no processo de lesão hepática. Entretanto, análises genéticas de larga escala mostraram que a aplicação clínica preventiva da genotipagem ainda é limitada, devido ao baixo valor preditivo positivo, sobretudo quando comparado a doenças hepáticas crônicas mais prevalentes. No aspecto epidemiológico, os antimicrobianos se destacam como os principais causadores de DILI na Europa e nos Estados Unidos, enquanto na Ásia a maioria dos casos está relacionada ao uso de ervas medicinais e suplementos alimentares. A incidência anual variou de 2,3 a 19,1 casos por 100.000 habitantes, com desfechos graves em parte significativa dos pacientes: cerca de 10% evoluíram para transplante ou óbito e 17% desenvolveram hepatopatia crônica. Nos Estados Unidos, além dos antibióticos, aproximadamente 15% dos casos foram atribuídos a suplementos, sobretudo esteroides anabolizantes, enquanto na Coreia do Sul mais de 70%

estiveram associados a ervas medicinais. **Conclusão:** O avanço no conhecimento dos perfis genéticos relacionados à DILI evidencia a influência de polimorfismos na metabolização e resposta imunológica diante de medicamentos e suplementos. Embora genes como HLA-A*33:1 e STAT4 apresentem associação significativa, a raridade dos casos e a heterogeneidade das populações dificultam a aplicação clínica imediata desses achados. O GWAS se mostra uma ferramenta essencial para aprofundar o entendimento do fenômeno, mas ainda não é aplicável de forma rotineira na prática médica. O fortalecimento dos registros epidemiológicos e a ampliação de estudos de coorte são fundamentais para consolidar o vínculo entre genética e risco de DILI, possibilitando no futuro estratégias mais eficazes de prevenção e monitoramento.

Palavras-Chave: Farmacocinética; Farmacodinâmica; Lesão Hepática Induzida por Drogas; Estudo de Associação Genômica Ampla; Polimorfismo.