

A INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÉTICA (POLIMORFISMOS CYP2D6 E CYP2C19) NA PRESCRIÇÃO PERSONALIZADA DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS***THE INFLUENCE OF PHARMACOGENETICS (CYP2D6 AND CYP2C19 POLYMORPHISMS) ON THE PERSONALIZED PRESCRIPTION OF ANTIDEPRESSANT DRUGS***Gabrieli Moraes Dell Antonio¹Rodrigo Alves do Carmo²

RESUMO: Estima-se que 264 milhões de pessoas no mundo sofrem com distúrbios depressivos e grande parte desses pacientes interrompem o tratamento medicamentoso decorrente da vasta gama de reações adversas que os fármacos antidepressivos podem proporcionar. Dito isso, o artigo busca evidenciar a interferência dos polimorfismos CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo P450 na prescrição medicamentosa, através da interferência na metabolização de fármacos avaliando-se assim a eficácia do mapeamento genético na prescrição personalizada. Foram selecionados 6 estudos clínicos na base de busca, Pubmed, nos últimos 10 anos. O mapeamento genético realizado em cada estudo classificou os pacientes de acordo com seu fenótipo em metabolizadores: fracos, intermediários, rápidos e ultrarrápidos, além de demonstrar que o CYP2C19 e o CYP2D6 são fortemente capazes de alterar a metabolização dos medicamentos. Em suma, os metabolizadores fracos apresentam maiores concentrações do fármaco no sangue, sendo assim mais propensos a exposição aos efeitos adversos. Já os metabolizadores ultrarrápidos, proporcionam retardo nas reações adversas, entretanto, menores concentrações do medicamento, não alcançando a dosagem terapêutica. O CYP2C19 é o responsável pela metabolização de grande parte dos antidepressivos; Ademais pode-se concluir que o mapeamento genético é fundamental para a prescrição personalizada de fármacos antidepressivos, podendo garantir maior adesão do tratamento ao paciente.

Palavras-chave: CYP2D6; CYP2C19; Farmacogenética.

ABSTRACT: It is estimated that 264 million people worldwide suffer from depressive disorders and many of these patients discontinue their medication treatment due to the wide range of adverse reactions that antidepressant drugs can cause. That said, the article seeks to highlight the interference of cytochrome P450 CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms in medication prescription, through interference in drug metabolism, thus evaluating the effectiveness of genetic mapping in personalized prescription. Six clinical studies were selected from the Pubmed search database over the last 10 years. The genetic mapping performed in each study classified patients according to their phenotype into poor, intermediate, rapid and ultra-rapid metabolizers, in addition to demonstrating that CYP2C19 and CYP2D6 are strongly capable of altering drug

¹ Centro Universitário Salesiano - UniSales. Vitória/ES, Brasil. gabrieli.m.d.a@hotmail.com

² Centro Universitário Salesiano - UniSales. Vitória/ES, Brasil. rcarmo@salesiano.br

metabolism. In short, poor metabolizers have higher drug concentrations in the blood and are therefore more likely to be exposed to adverse effects. Ultra-rapid metabolizers, on the other hand, provide a delay in adverse reactions, however, lower concentrations of the drug, not reaching the therapeutic dosage. CYP2C19 is responsible for the metabolization of most antidepressants; Furthermore, it can be concluded that genetic mapping is essential for the personalized prescription of antidepressant drugs, which can ensure greater adherence to treatment for the patient.

Keywords: CYP2D6; CYP2C19; Pharmacogenetics.

1 INTRODUÇÃO

No atual cenário, é de grande visibilidade o aumento do consumo e de vendas de fármacos psicotrópicos. De acordo, com o Conselho Federal de Farmácia (2023), em um comparativo dos anos de 2019 a 2022, segundo os dados da consultoria IQVIA, houve um crescente de 36% no Brasil. Dito isso, pode-se caracterizar os psicotrópicos, conforme a Organização Mundial da Saúde (1981), como agentes químicos capazes de realizar modificações biológicas e estruturais no organismo humano, implicando no seu estado de consciência, humor e percepção.

Em virtude dos fatos, ampliando o olhar a nível mundial, estima-se que 264 milhões de pessoas sofrem com distúrbios depressivos, através dos dados apresentados pelo Tribunal Regional do Trabalho da 4ª Região, 2024. Ademais, Cipriani *et al.* (2018) abordam que apenas 60% dos pacientes que fazem o tratamento, conseguem de fato apresentar melhora nos sintomas. Tal afirmativa, justifica-se no abandono do tratamento pelo paciente devido aos efeitos colaterais que podem ser causados pelas classe de antidepressivos, pois buscam alívio imediato. Além disso, os dados fornecidos pelo pesquisador Nermeroff (2003) dizem que 44% dos pacientes interrompem o uso da droga após os primeiros 3 meses de tratamento e esse fato permanece atualmente, através da pesquisa de Garcia *et al.* (2023) na qual 36,9% dos indivíduos analisados interromperam o medicamento no mesmo período de tempo, um período de grande importância, pois é o momento em que se avalia a eficácia do fármaco.

Assim, muitos pacientes apresentam dificuldades para aderirem o tratamento, visto que sofrem com a vasta gama de efeitos adversos que eles podem apresentar, sendo os mais relatados: desconforto gastrointestinal (náusea e vômitos) alterações psiquiátricas (insônia, agitação, nervosismo, falta de animo) além de distúrbios sexuais e modificações no ganho ou na perda de peso (Moreno; Moreno; Soares, 1999). Assim, cabe ao prescritor seguir o protocolo estabelecido e realizar os ajustes de dose ou troca do fármaco para garantir o melhor tratamento ao paciente. Entretanto, todo esse processo, que muitas das vezes é demorado e criterioso, pode ser melhorado com a inserção da farmacogenômica nesse âmbito (Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, 2022).

Dessa forma, é possível realizar o mapeamento genético de cada indivíduo, a fim de analisar e categorizar quais genes são mais expressos para a metabolização do antidepressivo a ser prescrito, a fim de eliminar ou diminuir a interferência das reações adversas evitando-se que o paciente abandone o tratamento, melhorando sua qualidade de vida e garantindo a efetividade do mesmo. Acredita-se que os diferentes polimorfismos do citocromo P450, em especial o CYP 2C19 e o CYP 2D6 são capazes de gerar respostas benéficas ao paciente que utiliza os antidepressivos, visto que as

diferentes expressões genicas geram respostas distintas ao tratamento.

Nesse contexto, a presente revisão de literatura apresenta caráter integrativo e busca evidenciar a interferência de polimorfismos (Farmacogenética) na metabolização de fármacos, influenciando a eficácia do mapeamento genético na prescrição personalizada.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS E SUAS SUBDIVISÕES

A classe dos antidepressivos, apresenta como principal finalidade, o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e os sintomas da depressão (Cruz *et al.*, 2020). Eles buscam atuar, de forma geral, diretamente nos receptores da serotonina, noradrenalina e dopamina, além de classificarem-se em: Antidepressivos Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) representados pelos fármacos fenelzina e isocarboxazida, ativos na degradação de neurotransmissores de serotonina, dopamina e noradrenalina, acarretando a elevação dos neurotransmissores, anteriormente citados, no sistema nervoso central e simpático. Entretanto, não são comumente prescritos devido aos seus altos índices de efeitos adversos presentes durante o período de tratamento. Em vista disso, o grupo dos antidepressivos tricíclicos, são responsáveis por agirem no bloqueio da recaptção dos neurotransmissores de norepinefrina e serotonina, permitindo maior duração dos mesmos na fenda sináptica (Aguiar *et al.*, 2011). Sendo eles exemplificados por amitriptilina e Imipriptilina, muito utilizados no sistema único de saúde (Brito *et al.*, 2021).

Outra classe de grande destaque são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) mais conhecidos pelos fármacos; sertralina, fluoxetina, fluvoxamina e escitalopram. Tal classe, é uma das mais recomendadas em uso clínico devido a sua alta tolerabilidade e segurança. Eles atuam de forma geral, na inibição da recaptção mais potente e seletiva do neurotransmissor de serotonina, permitindo o acúmulo e o prolongamento na fenda sináptica. Entretanto, por possuírem uma grande diversidade de medicamentos neste grupo, o mecanismo de ação e a farmacocinética podem variar de acordo com cada substância. Dessa forma, eles irão se diferenciar quanto à intensidade da afinidade de bloqueio da bomba de recaptção por serotonina, dopamina ou noradrenalina, além de possuírem tempos de meia-vida distintos. Assim como, na sua atividade de inibir as isoenzimas que formam a família do citocromo P450, intitulado como o principal metabolizador de inúmeros fármacos (Moreno; Moreno; Soares, 1999).

Neste vasto ramo de antidepressivos é possível encontrar também os inibidores seletivos da bomba de recaptção de serotonina-norepinefrina, exemplificados pela venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine; que atuam restaurando o desequilíbrio desses neurotransmissores no sistema nervoso central, apresentando baixa recaptura da dopamina. Ademais, estabelecem pouca ou nenhuma afinidade com receptores muscarínicos, colinérgicos e adrenérgicos. Seguindo, adiciona-se o grupo dos moduladores dos receptores 5-HT e 5HT₂, responsáveis por aumentar a disponibilidade de serotonina na fenda sináptica. Desse modo, exemplifica-se os fármacos vortioxetina e trazodona (Nascimento Junior, 2011). Além das divisões citadas acima, é possível descrever outros antidepressivos atípicos que são a Mirtazapina, fármaco atuante na bomba de recaptção de dopamina e serotonina, a

bupropiona que atua na liberação e recaptura de dopamina, além da reboxetina responsável pela seletividade aos receptores de noradrenalina (Ismayilov; Celikel, 2023)

2.2 FATORES DESENCADEANTES PARA O AUMENTO DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS

De acordo com Pereira *et al.* (2023) o momento da pandemia do COVID-19, pelo qual o mundo inteiro passou, foi um dos principais desencadeantes para o grande aumento no consumo de fármacos antidepressivos. No ano de 2020, segundo as análises do autor e seus demais colegas, 193 milhões de casos de depressão foi a estimativa no ano de 2020, entretanto, com a chegada da pandemia esse número multiplicou-se para 246 milhões de casos, representando uma progressão de 28%. Neste contexto, o ser humano passou a desenvolver emoções ansiosas, tristeza, pessimismo e baixa autoestima, sintomas estes característicos da ansiedade e depressão.

A pandemia de fato, foi um grande divisor de águas para a elevação do consumo de psicofármacos, porém há muito antes já se discutia sobre. O homem vive em uma sociedade cada vez mais depressa e cansada por tentar expressar e se enquadrar nos padrões de rendimento e produtividade exagerada, na qual são impostos a todo momento, pois somos imersos em um pensamento competitivo para estar sempre em ritmo de produção e alerta. O autor do livro “sociedade do cansaço”, Byung-Chul Han, já destacava esses fatores, e complementando que caso o ser humano fracasse nesse processo a culpa imposta é totalmente do próprio indivíduo. Diante disso, o diagnóstico por patologias como burnout, depressão, hiperatividade e déficit de atenção, ganham cada vez mais espaço (Cardoso, 2023).

2.3 DIFICULDADES NA COMPATIBILIDADE COM O FÁRMACO

No âmbito das prescrições de medicamentos é bem comum encontrar pacientes que abandonaram o tratamento visto que, foram influenciados por fatores recorrentes como a troca persistente do fármaco e as diversas reações adversas que eles proporcionam, levando a não adesão medicamentosa. Durante o período de grande latência dos efeitos adversos que surgem antes mesmo do efeito terapêutico do fármaco, variando em um recorte de 6 a 12 semanas, o indivíduo poderá demonstrar sintomatologias referente as reações adversas que estes podem causar ou até mesmo os PRM (problemas relacionados ao medicamento). Dessa forma, destaca-se a presença de enjoos, enxaqueca, insônia, sonolências, dificuldade de concentração, perda da libido, ganho ou perda de peso, entre outros relatos (Niarchou; Roberts; Naughton, 2024).

À vista disso, de acordo com a pesquisa feita por Demyttenaere *et al.* (2001), em uma amostra de 272 pacientes que receberam tratamento com antidepressivos, 53% dos testados decidiram abandonar o uso do medicamento ao final de 6 meses de uso, apresentando como justificativa a prevalência das reações adversas como o principal motivador. Ademais, o argumento de Demyttenaere é sustentado pelo estudo de Hu *et al.* (2004), em uma amostragem de 401 pacientes que faziam uso dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina, dos quais 86% relataram ao menos um efeito colateral, sendo que 55% apresentaram um ou mais efeitos adversos. Ademais, trazendo uma visão mais recente Spezia (2022) abordou que 50,6% dos pacientes que participaram da pesquisa, tiveram problemas na efetividade do fármaco e 39,1%

apresentaram reações adversas. Dessa forma, verificando a importância de analisar e correlacionar a prevalência dessas reações adversas com o mapeamento genético do paciente.

2.4 CITOCROMO P450 E SEUS POLIMORFISMOS

Quando determinado medicamento chega no organismo, ele passa por uma série de etapas que estão incluídas nos processos de farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmica (ação do fármaco no corpo). Ao avaliar com mais detalhes a etapa da farmacocinética, pode-se caracterizar como a fase responsável por biotransformar nos órgãos, como os pulmões, rins, trato digestivo e fígado, a droga por meio de um conjunto de reações enzimáticas, de modo que o metabólito se torne polar, facilitando sua excreção do corpo pela urina (Pereira, 2007).

Dessa forma, várias enzimas podem atuar na biotransformação, em especial as que compõem o complexo do citocromo P450, responsável pela reação de oxidação de diversas drogas. Assim, o CYP 450 consta com 11 famílias de isoenzimas conhecidas das quais as relevantes para o processo de biotransformação de fármacos são: CYP1, CYP2 e CYP3, onde se destaca dentro dessas famílias as isoenzimas, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A3/4.

Segundo informações de Guo *et al.* (2021), o subgrupo 1A2 correspondem de 13% a 15% das enzimas hepáticas sendo responsável pelo metabolismo dos fármacos que contenham substância ativo a cafeína, clozapina, propranolol, paracetamol e fenacetina. Além de contribuírem na metabolização de pré carcinogênicos, como: aflatoxinas, nitrosaminas e micotoxinas. Apresentam também ação na biotransformação de alguns antidepressivos como a amitriptilina e imipramina. Para mais, sua atividade pode ser alterada devido a fatores que interfiram na sua regulação e estabilidade. Deste modo, o hábito de fumar e a administração de medicamentos que em sua estrutura química apresentem hidrocarbonetos com anel aromático policíclicos, a exemplo o haloperidol, são capazes de aumentar a atividade do CYP1A2. Em contrapartida, os contraceptivos orais, verapamil, fluvoxamina e antibióticos quinolônicos podem inibir a atividade enzimática.

Por conseguinte, o CYP2C9 é um agente altamente polimórfico, que apresenta importância em nível clínico nas interações medicamentosas, podendo afetar o resultado do tratamento. Estudos mostram que ele apresenta maior afinidade por compostos ácidos e a maior relevância dessa isoenzima é referente aos fármacos varfarina e a fenitoína, pois apresentam baixo índice terapêutico, podendo diminuir sua atividade, causando problemas ao usuário, como episódios hemorrágicos, hipoglicemia e neurotoxicidade. Com isso, ainda é incerto quais mecanismos atuam no aumento de sua atividade e quais fatores promovem ação inibitória do CYP2C9, bem como na sua atuação em proporcionar reações adversas (Milosavljevic *et al.*, 2021).

Em sequência, o CYP2C19 recebe maior destaque por ser o principal responsável pelas diferentes respostas na farmacocinética de medicamentos. Pode sofrer influência quanto a idade avançada, consumo de álcool e tabagismo, que refletem na sua expressão ou inibição. Além disso, pode ser expresso em oito variantes, que vão desde o CYP2C19*2 a CYP2C19*8, de acordo com Morais *et al.* (1994). Em seu estudo, os pesquisadores mostram que a variante CYP2C19*2 foi detectada em uma estimativa de 17% em indivíduos afro-americanos, 30% em indivíduos chineses e 15%

em caucasianos, além de alguns indivíduos não apresentarem, de forma geral o CYP2C19, decorrente de mutações gênicas. Estes indivíduos podem ter efeitos adversos ou tóxicos quando o fármaco utilizado for substrato dessa isoenzima, a exemplo dos benzodiazepínicos, antidepressivos como a amitriptilina e imipramina.

Os indivíduos que apresentam a isoenzima, CYP2C19, podem ser distinguidos em metabolizadores intermediários, na qual apresentam um alelo ativo e outro inativo, em sequência, metabolizadores fracos, possuindo dois alelos inativos e metabolizadores extensivos que apresentam os dois alelos funcionais. Por fim, metabolizadores ultrarrápidos caracterizados pelo par de alelos com função aumentada. Diante o exposto, os pacientes que se classificam em metabolizadores fracos conseguem apresentar boas concentrações do fármaco na corrente sanguínea, porém apresentam taxas significativas de reações adversas, por isso a dose recomendada dos medicamentos deve ser administrada com mais cautela. De forma geral, o CYP2C19 metaboliza uma vasta variedade de drogas a exemplo, anticonvulsivantes, antidepressivos e sulfonilases (Desta *et al.*, 2002).

Ademais, o CYP2D6, também representa destaque entre os polimorfismos, pois representa atividade de 25% da metabolização dos fármacos, dentre eles: analgésicos, antiarrítmicos, betabloqueadores, antitussígenos e grande parte das classes dos antidepressivos (Owen *et al.*, 2009). O citocromo em questão é altamente polimórfico, apresentando 90 variantes conhecidas, podendo sofrer influência de fármacos que inibem sua atividade, como a classe das estatinas, tornando-se a terapia de fármacos que são metabolizados pelos CYP2D6 mais complexa.

Por fim, o CYP3A3 e CYP3A4 apresentam sequência de aminoácidos semelhantes a 99%, sendo denominados conjuntamente por CYP3A3/4. Estes também desempenham papel na metabolização de diversos fármacos, exemplificados por: benzodiazepínicos, antibióticos, antiarrítmicos, betabloqueadores dos canais de cálcio, entre outros (Audi; Pussi, 2000).

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, na qual buscou a realização de uma abordagem exploratória de protocolos clínicos randomizados e controlados dos principais fármacos antidepressivos, dando enfoque nas técnicas de análise quantitativa, em conjunto com o delineamento das pesquisas bibliográficas.

Dentro dessa ótica, a base de dados foi expressa por meio da plataforma Pubmed, analisando os artigos publicados no recorte temporal entre os anos de 2014 a 2024. Os termos de busca, utilizados foram estabelecidos com auxílio dos Descritores em ciência da saúde (DeCS) e o operador booleano “AND” para as palavras chaves: “*Antidepressive Agents*” AND “CYP450”, “*Antidepressive Agents*” AND “CYP2D6”, “*Antidepressive Agents*” AND “CYP2C19”. Dito isso, os artigos foram escolhidos com aplicação dos filtros: Texto completo gratuito, ensaio clínico e ensaio controlado randomizado.

Para mais, foram abordados como critério de inclusão, os artigos com enfoque nas principais isoenzimas do citocromo (CYP2D6 e CYP2C19), além de publicações com foco na utilização dos antidepressivos e comparações da eficácia do fármaco, quanto a exposição das isoenzimas. Dessa forma, exclusão os artigos que forem de caráter de revisão, metanálise, livros e documentos, relato de caso e publicações que ultrapassaram o período de 10 anos, foram excluídos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme visto na metodologia acima, a busca pelos artigos foi sustentada na relação entre os principais fármacos antidepressivos com os principais polimorfismos do citocromo P450, as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19. Dito isso, mesmo fazendo uso de diferentes descritores, muitos dos artigos se repetiram durante as pesquisas, filtrando-se ao final 6 trabalhos, que estão exemplificados no Quadro 1.

Quadro 1 - Relação de resultados obtidos com os termos de busca

Termos de busca	Total de artigos	Artigos selecionados
“Antidepressive Agents” AND “CYP450”	27	4
“Antidepressive Agents” AND “CYP2C19”	13	1
“Antidepressive Agents” AND “CYP2D6”	25	1

Fonte: Elaboração própria (2024).

Os artigos foram selecionados, mantendo o foco apenas nas duas principais isoenzimas, responsáveis pela metabolização de antidepressivos e fármacos que foram destinados para o tratamento da depressão e ansiedade, como também, publicações que detalhassem os estudos clínicos. Dentro desse contexto, pode-se descrever os artigos, de acordo com o Quadro 2.

Quadro 2 - Artigos selecionados na plataforma Pubmed

Título do artigo	Autores e ano de publicação	País	Fármaco e polimorfismo analisado
Escitalopram em adolescentes com transtorno de ansiedade generalizada: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	Strawn <i>et al.</i> (2020)	Estados Unidos	Escitalopram. CYP2C19
Aceitabilidade, viabilidade e utilidade da integração de testes farmacogenéticos em uma clínica de psiquiatria infantil.	Claudio-Campos <i>et al.</i> (2020)	Estados Unidos	Classe dos Inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS). CYP2D6 e CYP2C19
Efeito dos polimorfismos na farmacocinética, farmacodinâmica e segurança da sertralina em voluntários saudáveis	Saiz-Rodríguez <i>et al.</i> (2017)	Espanha	Sertralina. CYP2D6 e CYP2C19
Biomarcadores moleculares preditivos da resposta ao tratamento com sertralina em crianças pequenas com síndrome do X frágil	Alolaby <i>et al.</i> (2017)	Estados Unidos	Sertralina. CYP2C19

Título do artigo	Autores e ano de publicação	País	Fármaco e polimorfismo analisado
Um estudo sobre os efeitos polimórficos do CYP2C19 e CYP2D6 na farmacocinética e farmacodinâmica da amitriptilina em coreanos saudáveis	Ryu <i>et al.</i> (2017)	Coreia do Sul	Amitriptilina e nortriptilina CYP2D e CYP2C19
Eficácia da dosagem de antidepressivos tricíclicos específicos do genótipo em pacientes com transtorno depressivo maior	Vos <i>et al.</i> (2023).	Holanda	nortriptilina, clomipramina ou imipramina. CYP2D6 e CYP2C19

Fonte: Elaboração própria (2024)

Dentro dessa perspectiva, ao analisar o estudo clínico desenvolvido por Straw *et al.* (2020), o impacto do fenótipo CYP2C19 ganha evidência quando comparado a eficácia de seu potencial farmacogenético na administração do fármaco escitalopram. A pesquisa abrangeu 51 indivíduos, com idade entre 12 e 17 anos, distribuídos aleatoriamente, no grupo placebo e no grupo da medicação, no período de fevereiro de 2015 a novembro de 2018. Foram administrados inicialmente 5 mg de escitalopram por 2 dias e titulado para 10 mg por 7 dias, avançando ao final para 15 mg diários. Dentro desse contexto, nas visitas da semana 4 e 6, o escitalopram pôde ser titulado para 20 mg, dose máxima recomendada.

Por conseguinte, para avaliar o DNA genômico de cada participante, foram coletadas células da bochecha a partir do swab bucal, pertencente ao kit genético Myriad Genetics. Dessa forma, foram mapeadas nove variações alélicas do CYP2C19 com base nos alelos presentes de cada paciente, de modo a classificá-los em 5 categorias: metabolizadores fracos (apresentam dois alelos sem função), metabolizadores intermediários (apresentam um alelo sem função e um alelo com função normal ou aumentada), metabolizadores normais (possuem pares de alelos de função normal), metabolizadores rápidos (apresentam um alelo de função normal e um de função aumentada) e por fim, metabolizadores ultrarrápidos (caracterizados por dois alelos de função aumentada).

Ao longo do estudo, os pacientes foram submetidos aos testes de Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica (PARS), bem como, avaliações dos sinais vitais e eventos adversos. Contudo, no período da pesquisa, alguns pacientes optaram por não continuar, devido em sua maioria, aos efeitos adversos apresentados. Dentre os desistentes, 5 faziam parte do grupo escitalopram e 6 do grupo placebo.

Assim, ao analisar os dados, pode-se observar que o teste PARS obteve melhor desempenho no grupo escitalopram, além de verificar que as concentrações plasmáticas do fármaco diminuíram, significativamente com o aumento do metabolismo do CYP2C19 a 15 mg/dia. Para mais, a concentração máxima tendeu a ser maior em metabolizadores mais lentos, em relação aos metabolizadores mais rápidos, na dose de 15 mg/dia, implicando na capacidade de conseguirem atingir maiores concentrações do medicamento no organismo. Consequentemente, alcançando o efeito terapêutico desejado, em vista dos metabolizadores ultrarrápidos que podem apresentar, porém em menor intensidade as concentrações plasmáticas e em sua maioria a resposta terapêutica não é atingida em doses usuais de

tratamento, sendo necessário aplicar miligramas mais elevadas nestes pacientes. Tal feito exemplifica a maior prevalência de efeitos colaterais em metabolizadores fracos.

Ao final dos testes, foi possível confirmar a eficácia do escitalopram sob o placebo na redução dos sintomas de ansiedade e depressão, ampliando os avanços nas descobertas de que o fenótipo CYP2C19 é capaz de prever a exposição ao escitalopram, a trajetória de resposta e a associação entre os níveis do princípio ativo ao seu resultado terapêutico.

Dito isso, ainda dentro das pesquisas clínicas com público-alvo infanto-juvenil, é possível destacar o estudo de Campos *et al.* (2020) que buscaram avaliar a eficácia do teste genético PGx e comparar a terapia guiada por genótipo *versus* terapia padrão de tratamento. No âmbito da análise genética, foram examinados os padrões de comportamento dos fenótipos CYP2C19 e CYP2D6 na farmacocinética dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Apesar da coleta de dados de DNA ser extraída por swab bucal no teste PGx, no momento do estudo a extração do material genético seguiu com a coleta sanguínea.

Assim como, o estudo de Straw *et al.* (2020), o presente artigo prosseguiu dividindo o CYP2C19 em metabolizadores fracos, intermediários, normais, de função aumentada e ultrarrápidos e o CYP2D6, por sua vez, obteve a mesma divisão, acrescido a sua separação em inibidor forte e inibidor fraco, de acordo com a atividade sobre o fármaco. Em primeiro momento, uma equipe de 17 médicos e 77 famílias elegíveis foram convidadas a responder uma série de questionários a respeito da inserção do teste genético, como forma de auxiliar na indicação terapêutica de fármacos antidepressivos. Dito isso, foram elencados 49 participantes com idades que variaram de 8 a 20 anos. A partir do total de selecionados, 38 já haviam iniciado um tratamento antes de entrar no estudo e concordaram em trocar o fármaco se necessário, principalmente devido aos efeitos colaterais e 11 estavam considerando iniciar um tratamento medicamentoso.

Dentro dessa ótica, o grupo que ainda não havia iniciado o tratamento, foi sujeito a prescrição de fármacos ISRS e dentro das análises estabelecidas, os participantes que apresentaram menos reações adversas ao tratamento foram aqueles com fenótipos de CYP2D6, caracterizados como metabolizadores fracos e intermediários. Os metabolizadores ultrarrápidos, normais e de função aumentada, apresentaram piora das reações adversas nas primeiras 4 semanas de tratamento.

Desse modo, tais análises também foram confirmadas para aqueles indivíduos que apresentavam a participação do fenótipo CYP2C19. Após o período de 8 semanas de tratamento o questionário inicial foi reaplicado e por unanimidade, os médicos concordaram que a inserção de testes genéticos melhora a capacidade de selecionar o medicamento ideal para cada paciente e a maioria dos responsáveis (pelos participantes menores de idade), concordaram em pagar uma determinada quantia para beneficiar os filhos com o teste PGx. Para mais, o desempenho dos polimorfismos CYP2D6 e CYP2C19 não obtiveram diferenças significativas nos estudos, porém é válido destacar que os metabolizadores fracos e intermediários do CYP2D6 apresentaram uma rápida diminuição dos efeitos colaterais até o final do estudo e os mesmos metabolizadores para o CYP2C19 mostraram o retardo dos efeitos adversos ao longo das semanas.

Por fim, o estudo de Straw *et al.* (2020) e seus colaboradores complementam as informações a respeito do CYP2C19, relatando que seus metabolizadores fracos e

intermediários apresentaram meia-vida dos fármacos sertralina e escitalopram mais longas, juntamente com concentrações plasmáticas máximas, exibindo o grande potencial e aplicabilidade desse fenótipo no tratamento dos pacientes.

Sabe-se que os antidepressivos ISRs são considerados a primeira linha de tratamento para os transtornos depressivos, tornando a sertralina um dos fármacos mais utilizados, visto que apresenta alta seletividade na inibição da recaptação de serotonina e menos interações medicamentosas, de acordo com Griciunas *et al.* (2017). Nessa perspectiva, essa classe de fármacos continua sendo fortemente utilizada ao redor do mundo (Lewis *et al.*, 2019).

Rodriguez *et al.* (2017) propuseram-se avaliar o impacto dos polimorfismos, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 nas etapas de farmacocinética e farmacodinâmica da sertralina. O ensaio clínico, obteve uma amostra de 46 participantes, com idades entre 18 a 55 anos e foram submetidos a administração de 100mg de sertralina, em dose oral única. Por conseguinte, o DNA dos pacientes foi extraído por coleta sanguínea, a fim de mapear os polimorfismos e classificá-los quanto aos diferentes tipos de metabolizadores, como já relatados nos estudos anteriores. Dessa forma, foram realizadas coletas sanguíneas consecutivas até 96h da ingestão do fármaco, com intuito de avaliar o papel dessas isoenzimas.

Vale ressaltar, que a sertralina foi medida durante o processo, por cromatografia líquida/ espectrometria de massa. Diante as análises realizadas, metabolizadores intermediários do CYP2C19 e indivíduos com um ou mais alelos defeituosos de CYP2B6, apresentaram tempo de meia-vida mais altos, prolongando a sertralina no organismo e evidenciando que indivíduos com alelos defeituosos aumentam os parâmetros de meia vida e biodisponibilidade. Além disso, foram relatadas reações adversas ao medicamento nos indivíduos com biodisponibilidade mais elevadas. Ademais, as 17 variantes mapeadas das isoenzimas mostram que a variante CYP2C19*17 apresenta efeito crítico visto que, impactou nos efeitos farmacocinéticos da sertralina em 26%, segundo a sua biodisponibilidade. Para mais, metabolizadores ultrarrápidos que não respondem as doses de manutenção requeridas, devem trocar o fármaco, pois irá impactar diretamente na resposta terapêutica. Os demais polimorfismos analisados neste estudo não apresentaram resultados significativos para os parâmetros analisados da sertralina.

Nesse cenário, a influência das isoenzimas CYP2D6 e o CYP2C19, são destaque no projeto clínico de Alolabi *et al.* (2017) que propuseram estudar a farmacogenômica da sertralina no combate aos sintomas de ansiedades em crianças portadoras da síndrome do X frágil. Deste modo, 51 crianças portadoras da síndrome com idade entre 2 a 5 anos foram distribuídas no grupo placebo (26 indivíduos) e no grupo da medicação (25 indivíduos), submetidas a 2,5 mg por dia de sertralina durante um período de 6 meses. O DNA de cada paciente foi adquirido por coleta sanguínea e classificados, assim como os outros estudos, de acordo com o tipo de metabolizador. Logo, como resultado, o polimorfismo CYP2C19 em metabolizadores fracos e intermediário mostrou-se com os melhores resultados no tratamento da sintomatologia da doença, permitindo maiores concentrações do fármaco na corrente sanguínea e confirmando os achados clínicos dos pesquisadores citados anteriormente. Por sua vez, embora o CYP2D6 também tenha relatado resultados significantes entre os metabolizadores fracos e intermediários, os autores concluem a necessidade de avaliar mais a fundo, pois o polimorfismo apresenta muitas variantes.

Ainda dentro das avaliações do comportamento das isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19, Ryu *et al.* (2017) expõe a comparação entre ambos os polimorfismos de acordo com suas atividades sob a amitriptilina em indivíduos coreanos. Dessa forma, 24 indivíduos com idade entre 19 a 45 anos, tiveram o DNA recolhido por amostra de sangue, usando o kit QIAamp DNA Blood Mini Kit. Os autores avaliaram detalhadamente a variação alélica de cada polimorfismo de acordo com as variações: CYP2D6*5, CYP2D6*, CYP2C19*2 e CYP2C19*10 visto que, são os mais expressos na população coreana. Para mais, os voluntários foram submetidos a 25 mg do fármaco e coletas suscetíveis de sangue até o período de 24 horas, desde a administração da amitriptilina. Ademais, além de avaliar tal princípio ativo, o seu metabólito ativo, a nortriptilina, também foi analisada e indivíduos portadores do CYP2C19*2 com dois alelos sem função (metabolizadores fracos) apresentaram maiores resultados da concentração do fármaco amitriptilina quando comparado ao seu metabólito ativo. Já a nortriptilina, por sua vez, obteve maior biodisponibilidade pelo CYP2D6*10 que contém apenas um alelo de função normal (metabolizadores intermediários), apresentando boas concentrações no sangue.

O estudo clínico, confirmou que indivíduos coreanos apresentam maior expressão genica dos polimorfismos CYP2D6*10 (56,3%) em comparação ao CYP2C19*2 (3,6%) e não apresentam achados referentes ao CYP2C19*17, relatado como principal metabolizador no estudo de Rodriguez (2017). Além disso, comparando ambas isoenzimas, os autores concluíram que os metabolizadores fracos do CYP2C19 foram mais dominantes durante o estudo, embora, o CYP2D6 seja mais expresso entre os indivíduos coreanos. Por conseguinte, a avaliação dos efeitos colaterais do fármaco foi limitada nesse artigo, pois a dose de 25mg/ dia foi considerada muito baixa, variando os picos de absorção para amitriptilina e nortriptilina, respectivamente, entre: 22,6 a 14,8 mg/ml e 3,92 a 1,13 mg/ml. Avaliações quanto a farmacodinâmica dos polimorfismos não foi concluída, devido à dificuldade de correlacionar os polimorfismos nesse âmbito. No entanto, o estudo trouxe informações importantes para o entendimento da farmacogenômica.

Por fim, ainda dentro dessa ótica, os polimorfismos CYP2D6 e CYP2C19 foram comparados no estudo de Vos *et al.* (2023) mediante aos antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, imipramina e clomipramina), a fim de verificar a obtenção mais rápida de concentrações terapêuticas, maior eficácia e menores efeitos adversos. Para isso, foram estudados 111 indivíduos, dos quais 56 estavam no grupo da medicação e 55 no grupo de controle, na qual o principal critério de inclusão eram o diagnóstico de transtorno depressivo maior, com idades entre 18 a 65 anos (sem especificações de etnia) e observados durante 7 semanas.

Além disso, os genótipos foram avaliados usando a coleta de DNA por meio de swab bucal ou coleta de sangue e distribuídos em metabolizadores fracos, intermediários, normal e ultrarrápidos. Ademais, a decisão de escolha do fármaco para o indivíduo foi mediada por meio do programa Castor (nl.castoredc.com) e a dose de cada princípio ativo foi modificada durante o estudo até que as concentração plasmáticas fossem alcançadas. Dessa forma, a nortriptilina e a clomipramina foram administradas na dose de 25mg de 2 a 3 vezes ao dia e a imipramina de 1 a 3 vezes ao dia.

Durante o período de análise, 15 participantes desistiram do estudo, 9 do grupo de controle e 6 do grupo da medicação, em sua maioria devido aos efeitos adversos apresentados, sendo deste total um foi acarretado por suicídio e um por autointoxicação medicamentosa. Dentro dessa âmbito, ao observar os demais

parâmetros proposto pelo artigo, o CYP2D6 foi superior a isoenzima CYP2C19 (que não apresentou resultados significativos) e dentre os fármacos estudados a nortriptilina apresentou efeitos expressivos quanto as concentrações terapêuticas, em uma média de 17 dias, tendo como base os metabolizadores intermediários do CYP2D6 como destaque. Entretanto, os autores relatam que obter a concentração terapêutica de forma mais rápida não garante o retardo dos efeitos adversos. Em suma, o estudo conclui que a terapia com antidepressivos tricíclicos pode ser potencializada com a inserção da análise genética, mas que esse benefício pode variar entre os diferentes antidepressivos.

Em síntese, ao analisar os estudos clínicos é possível observar que eles seguem a mesma metodologia para classificar os polimorfismos do citocromo P450, de acordo com a funcionalidade de cada fenótipo, facilitando distinguir quais as suas implicações no alcance da dose terapêutica e no impacto das reações adversas. Dessa forma, o indivíduo caracterizado como metabolizador fraco pode apresentar boas taxas de concentração do fármaco no sangue, em contrapartida, pode favorecer a prevalência de reações adversas, em especial a medicamentos que são inativados por esse complexo enzimático. Ademais, ao avaliar os metabolizadores ultrarrápidos, os mesmos apresentam dificuldades em atingir a concentração farmacêutica desejada, levando ao aumento da dosagem ou até mesmo a troca do princípio ativo (Frueh *et al.*, 2008).

Pode-se observar tal afirmativa, no artigo descrito por Straw *et al.* (2020) na qual os participantes designados como metabolizadores fracos a partir do CYP2C19, foram os que apresentaram melhores índices de concentração do escitalopram na corrente sanguínea e maiores prevalências de reações adversas. Assim como, no estudo de Rodriguez, que buscou avaliar a sertralina, juntamente com a isoenzima CYP2C19 concluindo que metabolizadores fracos e intermediários atingem as concentrações plasmáticas de forma mais ágil, permitindo o prolongamento do fármaco no organismo e o seu tempo de meia-vida. Desse modo, ainda sob esse entendimento, Alolabi *et al.* (2017) reforçam a ação benéfica dos metabolizadores intermediários e fracos quando analisados, também em conjunto com a sertralina, realizando melhorias na sintomatologia da doença sob o olhar do CYP2C19 e do CYP2D6, este último, entretanto, não apresentou resultados significativos.

Para mais, Ryu *et al.* (2017) ao inspecionarem a interferência dos polimorfismos no fármaco amitriptilina e seu metabólito ativo, nortriptilina, confirmam os achados acima citados pelos outros autores. O CYP2C19 em pacientes descritos como metabolizadores fracos apresentaram maiores parâmetros de absorção do medicamento e já o metabólito ativo, obteve maior concentração quando expresso na isoenzima CYP2D6. Além disso, a nortriptilina foi mais uma vez avaliada por Vos e demais autores (2023) que confirmaram a importância dos metabolizadores intermediários para o alcance mais rápido das concentrações plasmáticas sob análise do CYP2D6, reforçando a tese de que tal fato não garante redução dos efeitos adversos.

Por fim, Campos *et al.* (2020), abordaram resultados que contrapõe os descritos acima, pois os índices de reações adversas foram os mais baixos em indivíduos descritos com o fenótipo CYP2D6 e expressos como metabolizadores fracos e intermediários. Os dados contraditórios podem ser melhor compreendidos de acordo com Molden e Jurikć (2021) que descrevem o fenótipo CYP2D6 com baixa atividade enzimática em indivíduos descritos como metabolizadores fracos e intermediários,

pois apresenta diversas variantes que podem comprometer a atividade de metabolização de medicamentos, consequentemente, reduzindo a formação de metabólitos ativos ou tóxicos, retardando o surgimento de efeitos adversos. Contudo, sugere-se o desenvolvimento de mais pesquisas para avaliar a atividade enzimática do CYP2D6 nesses grupos de metabolizadores.

Em suma, indivíduos classificados como metabolizadores fracos, não desempenham papel significativo na metabolização de pró-fármacos pois, apresentam maiores chances de não alcançarem a dose terapêutica, acarretando na piora dos sintomas de depressão no paciente. Além da conversão entre pró-fármaco e fármaco ocorrer de forma limitada, acarretando menores resultados para as substâncias ditas como pró-fármacos. Dessa forma, o ideal para eles é utilizá-los em pacientes descritos como metabolizadores intermediários, visto que apresentam menores taxas de conversão, resultando no retardo dos efeitos adversos. Para mais, pacientes determinados como metabolizadores rápidos (ou extensivos) e ultrarrápidos devem ser tratados com doses maiores que a padrão, para alcançar o efeito terapêutico desejado e aqueles classificados como metabolizadores fracos e intermediários, devem receber a dosagem padrão do medicamento, pois são capazes de atingir bons índices de concentração, entretanto, não garantem a isenção dos efeitos adversos (Prado, 2009).

Nesse âmbito, é factível dizer que os polimorfismos podem variar de acordo com a etnia de cada indivíduo e visando um olhar a nível nacional, Santos *et al.* (2011) descrevem o mapeamento genético da população brasileira de acordo com a isoenzima do CYP2C19 e a vasta gama de miscigenação no país. Desse modo, os autores subdividem a isoenzima em CYP2C19*2, *3, *4, *5 e *17 e como resultado: 0,3% da população apenas, apresenta os polimorfismos CYP2C19*3, CYP2C19*4 e CYP2C19*5. Para mais, a variante CYP2C19*2 foi maior em indivíduos com ascendência afro-americana (25%), ascendência africana (20,2%), italianos (11,1%), europeus (13%) e alemães (15,9%), ademais a população pode ser classificada em metabolizadores fracos com 4,8%, apresentando bons parâmetros se comparados aos europeus americanos (2%) e italianos (1,7%), entretanto, em comparação aos japoneses, estes apresentam 15% da população.

Por conseguinte, os dados referentes ao CYP2C19*17 mostram que sua prevalência foi maior em indivíduos de ascendência africana (26,3%) e menor em ameríndios (15,8%), além de serem classificados como metabolizadores ultrarrápidos com 32,3% da população. Dessa maneira, como a maior parte dos brasileiros apresenta fenótipos de ação ultrarrápida, os antidepressivos podem não ser capazes de alcançar a farmacoterapêutica desejada, impactando na sintomatologia do paciente, sendo necessário medicá-los mediante a dosagens maiores que o tratamento padrão (Santos *et al.*, 2011).

Sob essa visão, Prado *et al.* (2009) descrevem que no Brasil, a prevalência da isoenzima do tipo CYP2D6 é ressaltada para os alelos CYP2D6*1 (39,2%) e o CYP2D6*2 (17,2%) além disso, o país apresenta 83,1% de indivíduos metabolizadores normais, com alelos funcionais. Outros tipos de metabolizadores também foram mapeados como os intermediários (6,1%), ultrarrápido (6,1%) e fraco (4,1%). Isso mostra que a dosagem terapêutica padrão de tratamento é capaz de ser administrada para estes pacientes, possibilitando atingir boas concentrações plasmáticas do fármaco no sangue e tratar os sintomas.

Nesse entendimento, no futuro, com o avanço da prescrição personalizada e a sua acessibilidade, os médicos, no momento da prescrição medicamentosa devem se

atentar ao tipo de isoenzima expressa pelo paciente, juntamente com o seu tipo de metabolizador. Dessa forma, polimorfismos tipo CYP2C19 apresentam melhor desempenho para metabolizar antidepressivos como: amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, diazepam e flunitrazepam, em contra partida, o CYP2D6 manifesta performance nos fármacos: amitriptilina, clomipramina, desimipramina, imipramina, nortriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e venlafaxina (Zanger *et al.*, 2008).

No que diz respeito a classificação genética dos pacientes de acordo com o seu tipo de metabolizador, é possível dizer que interações medicamentosas podem modificar temporariamente a ação do metabolizador, de acordo com as implicações de perda ou redução da enzima metabolizadora do fármaco. Em conformidade com o FDA, Food and drug administration, (2022) determinados medicamentos podem afetar o tipo de metabolizador de acordo com o polimorfismo expresso no indivíduo, dessa forma, ao avaliar a isoenzima CYP2D6, determinados princípios ativos podem interferir no funcionamento das enzimas responsáveis pelo metabolismo do fármaco, afetando o seu funcionamento no organismo.

Os fármacos podem ser classificados em inibidores fracos, moderados e fortes da enzima a exemplo, respectivamente, a venlafaxina, sertralina e fluoxetina (Braz *et al.*, 2018). Por sua vez, o CYP2C19 apresenta os princípios ativos: Lanzoprazol, fluoxetina e fluvoxamina como, respectivamente, inibidores fracos moderados e fortes (Habenschus, 2016).

Por conseguinte, de acordo com os artigos revisados neste trabalho, nenhum deles descrevem a prevalência dos polimorfismos diferenciando os mesmos quanto ao sexo. Entretanto, acredita-se que a probabilidade de detectar os polimorfismos seja maior em mulheres, visto que de acordo com o Ministério da Saúde (2012) as mulheres são mais propensas a desenvolver o transtorno depressivo maior ao longo da vida em 20% quando comparado aos homens, com apenas 12%, isso ocorre pois indivíduos do sexo feminino tendem a maior utilização dos serviços de saúde e maiores preocupações com a saúde. Tal afirmativa é comprovada pelo estudo de Garcia *et al.* (2006) em um levantamento feito na zona urbana de Pelotas, no Rio Grande do Sul, que analisou a utilização das classes de antidepressivos em um período de 15 dias, na qual destacam-se os grupos dos inibidores seletivos da receptação de serotonina em 60,2% dos casos e os antidepressivos tricíclicos em 31,7%. Ademais, a observação bivariada da utilização destes foi de 11,8% em mulheres e 4,8% em homens. Dessa forma, sendo mais propensa a detecção dos polimorfismos em mulheres, pois buscam o sistema de saúde e apresentam maiores preocupações com o próprio bem estar, do que os homens.

Ainda mais, pode-se acrescentar a pesquisa feita por Leite *et al.* (2014) na cidade de Vitória, Espírito Santo, que buscou inspecionar a utilização de indutores do sono por mulheres e relataram um percentual de 20% da amostra de 998 entrevistadas, ambos os artigos sustentam a tese de que os indivíduos do sexo feminino fazem maior uso do sistema de saúde, e são mais propensas a buscarem serviços de ajuda, consequentemente tendo maior acesso aos diagnósticos fornecidos pelo médico e o maior consumo, por sua vez, da utilização de medicamentos psicotrópicos, dessa forma, expondo-se aos possíveis efeitos adversos que eles podem causar e proporcionando maior probabilidade de detectar a presença de polimorfismos.

Dentro dessa ótica, mediante as análises dos estudos acima revisados é notória a influência dos efeitos adversos na falta de adesão do paciente ao tratamento, é

possível analisar no estudo de Straw *et al.* (2020) a desistência de 8 participantes (3 do grupo escitalopram e 5 do grupo placebo) e dos 51 voluntários ao estudo clínico, os resultados de reações adversas mais expressivos foram para a amostra de escitalopram e placebo, respectivamente, dor abdominal 38% e 36%, náuseas 30% e 44%, sonolência 35% e 20% e por fim, dores de cabeça 58% e 48%. Por conseguinte, no artigo de Rodriguez *et al.* (2017) dos 46 indivíduos, 34 apresentaram alguma reação adversa, dentre elas as mais frequentes foram: insônia (43,5%), náusea/vômito (34,8%) e dores de cabeça (30,4%).

Ademais, durante o período de avaliação da pesquisa de Vos *et al.* (2023) 15 pacientes dos 111 incluídos, desistiram do tratamento (sendo 6 do grupo da medicação e 9 do grupo placebo), no período de latência de 3 semanas de tratamento. Além disso, Ryu *et al.* (2017) em sua pesquisa, apresentou 8 desistentes do total de 24 participantes, entretanto apenas 4 foram relevantes, pois apresentaram reações adversas do tipo, dor de cabeça e olhos ressecados. Por fim, Campos *et al.* (2020) exemplificam em seu artigo a diminuição das reações adversas, de forma geral, em todos os 111 participantes, após as primeiras 4 semanas de tratamento.

Nesse âmbito, os fatos apresentados demonstram que a redução dos efeitos adversos aos fármacos apresenta retardo após a terceira e quarta semana de uso, visto que, é o período em que o paciente leva para se adequar a medicação e obter uma resposta terapêutica evidente. Entretanto, indivíduos que não apresentam resposta terapêutica após esse período, é estimulado um “prazo” de observação até a oitava semana e caso não haja tratamento aparente da sintomatologia é recomendável que o princípio ativo seja substituído, por mecanismo de ação diferente. Uma vez atingida a resposta terapêutica, na janela de tempo entre 6 a 12 semanas é válido avaliar a possibilidade de manutenção da dose (Lannes, 2018).

Para mais, em uma perspectiva atual, o avanço da prescrição personalizada tem se tornado cada vez mais presente, proporcionando melhorias na qualidade de vida do paciente e da equipe médica no desenvolvimento de tratamentos mais direcionados. Dessa forma, refletindo no aumento de laboratórios de Farmacogenética ao redor do mundo, como por exemplo, a França, Canadá, Holanda, Inglaterra e Espanha já apresentam a inserção do teste genético nos sistemas públicos de saúde, além de boa parte dos planos de saúde já cobrirem esse serviço nos Estados Unidos. (GnTech, 2024).

Em nível nacional, muitos laboratórios já aderiram ao serviço, realizando o painel genético para diversas áreas, como: ansiedade, câncer, obesidade, dentre outros. Entretanto, embora sua eficácia já tenha sido comprovada, o alto custo dos testes somado a falta de conhecimento sobre o tema por parte dos pacientes e profissionais da saúde, resulta na desvalorização desse serviço. Além disso, o farmacêutico é conhecedor de todos os processos que garantem uma boa terapêutica e prevenção de efeitos adversos. Dessa forma, o mesmo é uma peça fundamental para interpretar o teste e acompanhar o tratamento do paciente, juntamente a equipe multidisciplinar de saúde. Portanto, o Brasil deve movimentar mais pesquisas e difundir a importância e relevância da Farmacogenética entre a população e os profissionais da saúde, a fim de que esse serviço possa ser mais acessível e beneficiar o maior número de indivíduos (Ribeiro; Ferreira, 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na discussão apresentada, é notória a influência dos polimorfismos do citocromo P450 na metabolização dos fármacos antidepressivos, visto que apresentam relação direta sobre os efeitos adversos e quanto a eficácia do tratamento medicamentoso. Dessa forma, a participação dos polimorfismos CYP2D6 e CYP2C19 são essenciais para compreender o mapeamento genético do paciente e garantir a prescrição personalizada.

Diante as análises, é possível destacar maior participação do CYP2C19 nos processos de metabolização dos antidepressivos, visto que, são os mais detectados na população de forma geral. Para mais, diante a classificação do mapeamento genético quanto ao tipo de metabolizador, pode-se concluir que, indivíduos classificados como metabolizadores fracos apresentam melhores concentrações plasmáticas do fármaco, entretanto estão mais propensos a reações adversas.

Por sua vez, os metabolizadores ultrarrápidos apresentam melhores vantagens no âmbito das reações adversas mas não apresentam boas concentrações do fármaco na corrente sanguínea. Assim, a fim de garantir o tratamento individual de cada paciente, para aqueles com fenótipo ultrarrápido será necessário a administração de dosagens maiores que o tratamento padrão para alcançar o efeito terapêutico desejado. Em conclusão, o mapeamento genético é fundamental para o avanço da prescrição personalizada de fármacos antidepressivos, podendo garantir maior adesão do tratamento ao paciente.

REFERÊNCIA

AGUIAR, C. Clayton *et al.* Drogas antidepressivas. **Acta Médica Portuguesa**, Lisboa, v. 24, n. 1, p. 91-98, 28 fev. 2011. Disponível em: <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/339>. Acesso em: 21 abr. 2024.

ALOLABY, Reem Rafik *et al.* Molecular biomarkers predictive of sertraline treatment response in young children with fragile X syndrome. **Brain and Development**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 483-492, jun. 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5420478/>. Acesso em: 7 maio 2024.

AUDI, Elisabeth Aparecida; PUSSI, Flávia Daniela. Isoenzimas do CYP450 e biotransformação de drogas. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 22, n. 2, p. 599-604, 2000. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciBioIsci/article/view/2976>. Acesso em: 6 abr. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Depressão**. Brasília: Ministério da Saúde, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 10 set. 2024.

BRAZ, Cyntia de Lima *et al.* Drugs with activity on the cytochrome P450 used by elderly at home. **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 28, e-1983, 2018.

BRITO, Ana Bruna Marcondes *et al.* Antidepressivos dispensados em farmácia pública e privada em dois municípios da região metropolitana do Vale do Paraíba - SP. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 6, p. 26675-26685, nov./dez. 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/39945>. Acesso em: 1 dez. 2024.

CARDOSO, Artur Junior Santos. **Byung-Chul Han e o campo da saúde: diálogos e contribuições**. 2023. 130 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2023. Disponível em: <https://www.bdtd.uerj.br:8443/bitstream/1/20332/2/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20-%20Artur%20Junior%20Santos%20Cardoso%20-%202023%20-%20Completa.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2024.

CFF. Conselho Federal de Farmácia. **Venda de antidepressivos e estabilizadores do humor aumentou 11% entre 2022 e 2023**. Brasília: CFF, 8 jul. 2024. Disponível em: <https://site.cff.org.br/noticia/Noticias-gerais/08/07/2024/venda-de-antidepressivos-e-estabilizadores-do-humor-aumentou-11-entre-2022-e-2023>. Acesso em: 10 set. 2024.

CIPRIANI, Andrea *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, London, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29477251/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

CLAUDIO-CAMPOS, Karla *et al.* Acceptability, feasibility, and utility of integrating pharmacogenetic testing into a child psychiatry clinic. **Clinical and Translational Science**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 589-598, 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7993320/>. Acesso em: 7 maio 2024.

COSTA, José da Silva; FERREIRA, Maria de Souza. Depressão e fatores de risco em adultos: um estudo epidemiológico. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 7, p. 1565-1571, 2008. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/csp/2008.v24n7/1565-1571/>. Acesso em: 10 set. 2024.

CRUZ, André Fabricio Pereira da *et al.* Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 28-34, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-3>. Acesso em: 1 dez. 2024.

DEMYTTENAERE, K. *et al.* Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 62, suppl. 22, p. 30-33, 2001.

DESTA, Zeruesenay *et al.* Clinical significance of the Cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. **Clinical Pharmacokinetics**, [S. l.], v. 41, n. 12, p. 913-958, 2002. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003088-200241120-00002>. Acesso em: 30 abr. 2024.

FRUEH, Felix W. *et al.* Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States Food and Drug Administration: prevalence of related drug use. **Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 28, n. 8, p. 992-998, 2008.

GARCIA-MARIN, Luis M. *et al.* Discontinuation of antidepressant treatment: a retrospective cohort study on more than 20,000 participants. **Annals of General Psychiatry**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 1-8, 2023. Disponível em: <https://annals-general-psychiatry.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s12991-023-00480-z.pdf>. Acesso em: 16 out. 2024.

GNTECH. **Virtude Summit 2024**: saiba como foi o maior evento de saúde mental para empresas do Brasil. [S. l.]: Blog GNTech, 12 mar. 2024. Disponível em: <https://blog.gntech.med.br/virtude-summit-2024-saiba-como-foi-o-maior-evento-de-saude-mental-para-empresas-do-brasil/>. Acesso em: 29 out. 2024.

GRICIUNAS, B. W. *et al.* Síndrome serotoninérgica associada a uso de sertralina: relato de caso. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, Sorocaba, v. 19, n. 2, p. 100-102, 2017.

GUO, Jingchao *et al.* Metabolism and mechanism of human Cytochrome P450 Enzyme 1A2. **Current Drug Metabolism**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 40-49, 2021. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/112981>. Acesso em: 30 mar. 2024.

HABENSCHUS, Maísa Daniela. **Estudos de inibição das enzimas do citocromo P450 pelo produto natural (-)-grandisina utilizando microsomas hepáticos de humanos**. 2016. 59 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2016. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59138/tde-06072016-095943/publico/Dissertacao_Maisa_versao_resumida_corrigida.pdf. Acesso em: 10 out. 2024.

HU, X. Henry *et al.* Incidence and duration of side effects and those rated as bothersome with selective serotonin reuptake inhibitor treatment for depression. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 65, n. 7, p. 959-965, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291685/>. Acesso em: 30 mar. 2024.

ISMAYILOV, Ayna Sariyeva; CELIKEL, Guler. Effects of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on the ocular surface. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 86, n. 5, p. 1-7, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35544938/>. Acesso em: 30 mar. 2024.

LANNES, Amanda Soares. **Uso de antidepressivos na infância e adolescência**. 2018. 55 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, 2018. Disponível em: <https://www2.ufjf.br/farmacia/files/2015/04/TCC-Amanda-Soares-Lannes.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.

LEITE, Franciéle Marabotti Costa *et al.* Prevalência e fatores associados ao uso de medicamento indutor do sono entre mulheres assistidas na Atenção Primária à Saúde: estudo transversal em Vitória, Espírito Santo, 2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 31, n. 1, e2021393, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/M5Ld7GCKp6PgPGY3xYfgKLR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 6 maio 2024.

LEWIS, Gemma *et al.* The clinical effectiveness of sertraline in primary care and the role of depression severity and duration (PANDA): a pragmatic, double-blind, placebo-controlled randomised trial. **The Lancet Psychiatry**, London, v. 6, n. 11, p. 903-914, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7029306/>. Acesso em: 1 out. 2024.

MILOSAVLJEVIC, Filip *et al.* Association of CYP2C19 and CYP2D6 poor and intermediate metabolizer status with antidepressant and antipsychotic exposure. **JAMA Psychiatry**, [S. l.], v. 78, n. 3, p. 270-280, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2773579>. Acesso em: 30 mar. 2024.

MOLDEN, Espen; JUKIC, Marin M. CYP2D6 reduced function variants and genotype/phenotype translations of CYP2D6 intermediate metabolizers: implications for personalized drug dosing in psychiatry. **Frontiers in Pharmacology**, [S. l.], v. 12, p. 650750, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.650750/full>. Acesso em: 28 out. 2024.

MORAIS, S. M. de *et al.* The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 269, n. 22, p. 15419-15422, 1994.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto de Macedo. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 21, supl. 1, p. 24-40, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>. Acesso em: 20 abr. 2024.

NASCIMENTO JUNIOR, Elias Borges do. **Avaliação do papel da 5-hidroxitriptamina (5-HT) no processamento periférico da resposta nociceptiva**. 2011. 80 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/LFSA-8HMHA6>. Acesso em: 1 dez. 2024.

NEMEROFF, C. B. Improving antidepressant adherence. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 64, suppl. 2, p. 25-30, 2003. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/8797/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

NIARCHOU, Eleni; ROBERTS, L. H.; NAUGHTON, Bernard D. What is the impact of antidepressant side effects on medication adherence among adult patients diagnosed with depressive disorder: a systematic review. **Journal of Psychopharmacology**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 127-136, 2024.

OMS. Organização Mundial da Saúde. **Guia para a boa prescrição médica**. Porto Alegre: Artmed, 1998.

ORBANEZI, Elton. Transtornos depressivos e capitalismo contemporâneo. **Caderno CRH**, Salvador, v. 31, n. 83, p. 335-353, 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ccrh/a/rkPjhVztHdwQ5Rp4WwcPv7x/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 30 mar. 2024.

OWEN, Ryan P. *et al.* Cytochrome P450 2D6. **Pharmacogenetics and Genomics**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 559-562, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19512959/>. Acesso em: 6 abr. 2024.

PEREIRA, Dárcio Gomes. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 1, p. 171-177, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/qn/2007.v30n1/171-177/>. Acesso em: 30 mar. 2024.

PRADO, Carolina Martins do. **Desenvolvimento de metodologia para determinação dos genótipos principais dos genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9: aplicação na farmacogenética**. 2009. 141 f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-30042010-093536/publico/CarolinaMartinsdoPrado_Mestrado.pdf. Acesso em: 10 out. 2024.

RIBEIRO, Maria Angélica Gomes; FERREIRA, Carlos Eduardo Faria. Testes farmacogenéticos e farmacogenômicos na prática clínica. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, Campos dos Goytacazes, v. 18, n. 2, p. 12-21, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.29184/1980-7813.rcfmc.596.vol.18.n2.2023>. Acesso em: 30 out. 2024.

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**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 93-101, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5355968/>. Acesso em: 7 maio 2024.

SAIZ-RODRÍGUEZ, Miriam *et al.* Effect of polymorphisms on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of sertraline in healthy volunteers. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, [S. l.], v. 122, n. 5, p. 501-511, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.12938>. Acesso em: 7 maio 2024.

SANTOS, Paulo C. J. L. *et al.* CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population. **BMC Medical Genetics**, [S. l.], v. 12, art. 13, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21247447/>. Acesso em: 10 set. 2024.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. **Segurança do paciente: prescrição, uso e administração de medicamentos**. Brasília: SES-DF, 2022. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/87400/Seguran%C3%A7a+do+Paciente++prescri%C3%A7%C3%A3o%2C+uso+e+administra%C3%A7%C3%A3o+de+medicamentos.pdf>. Acesso em: 27 out. 2024.

SILVA, José da; PEREIRA, Ana L. Impactos da pandemia na saúde mental. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 1, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/>. Acesso em: 27 out. 2024.

SPEZIA, Inaê de Azevedo. **Identificação de problemas relacionados a medicamentos e intervenções farmacêuticas realizadas em um hospital**. 2022. 40 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/236182/PFMC-P0053-D.pdf>. Acesso em: 16 out. 2024.

STRAWN, Jeffrey R. *et al.* Escitalopram in adolescents with Generalized Anxiety Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 81, n. 5, p. 20m13396, 2020. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7504974/>. Acesso em: 7 maio 2024.

TRT-4. Tribunal Regional do Trabalho da 4ª Região. **Investir em saúde mental no trabalho é fundamental para a qualidade de vida dos trabalhadores**. Porto Alegre: TRT4, 2024. Disponível em: <https://www.trt4.jus.br/portais/trt4/modulos/noticias/451829>. Acesso em: 1 dez. 2024.

UNITED STATES. Food and Drug Administration. **Table of pharmacogenetic associations**. Silver Spring: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>. Acesso em: 9 out. 2024.

VOS, Cornelis F. *et al.* Effectiveness of genotype-specific tricyclic antidepressant dosing in patients with Major Depressive Disorder. **JAMA Network Open**, [S. l.], v. 6, n. 5, e2312443, 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10167565/>. Acesso em: 7 maio 2024.

ZANGER, Ulrich M. *et al.* Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [S. l.], v. 392, n. 6, p. 1093-1108, 2008.