

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Análise da Viabilidade da Aplicação da Farmacogenômica na Medicação
Antidepressiva

Rafaela Slaviero Pinheiro Cerdeira

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Mario Hiroyuki Hirata

São Paulo

2023

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
RESUMO.....	4
1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVO	9
3. METODOLOGIA.....	9
4. DISCUSSÃO	10
5. CONCLUSÃO	26
6. REFERÊNCIAS	28

LISTA DE ABREVIATURAS

- ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar
- ATC – Antidepressivos tricíclicos
- ATS - Avaliação de Tecnologia em Saúde
- CFF - Conselho Federal de Farmácia
- CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
- CORDIS- EU - Community Research and Development Information Service
- CPIC - Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
- DCNT - Doenças crônicas não transmissíveis
- DPWG - Dutch Pharmacogenetics Working Group
- FDA - Food and Drug Administration
- GBD - Global Burden of Disease
- HCP – Health care professional (profissional de saúde)
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- IM – Intermediate metabolizer (metabolizador intermediário)
- IRSN – Inibidores da recuperação de serotonina e noradrenalina
- ISRS - Inibidores seletivos da recuperação de serotonina
- NA – Noradrenalina
- NM – Normal metabolizer (metabolizador normal)
- PGx – Pharmacogenomics (farmacogenômica)
- PharmGKB - Pharmacogenomics Knowledge Base
- PM – Poor metabolizer (metabolizador lento)
- PNS - Pesquisa Nacional de Saúde
- PróGenéricos - Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos e Biossimilares
- UM – Ultra-rapid metabolizer (Metabolizador ultra-rápido)
- U-PGx - Ubiquitous Pharmacogenomics
- Vigitel - Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
- 5HT - Serotonina

RESUMO

Cerdeira, R. Análise da Viabilidade da Aplicação da Farmacogenômica na Medicação Antidepressiva. 2023. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: farmacogenômica; depressão; antidepressivo

INTRODUÇÃO: A depressão é uma doença crônica de alta relevância para os sistemas de saúde globalmente e o aumento da prevalência desse transtorno tem sido monitorada ao longo dos anos. É comum que um paciente passe por mais de um antidepressivo antes de encontrar o medicamento adequado e a probabilidade de remissão dos sintomas se torna menor quanto maior o número de condutas terapêuticas. A farmacogenômica se apresenta como uma ferramenta auxiliar no tratamento medicamentoso desse transtorno. **OBJETIVO:** Este trabalho visa analisar o cenário brasileiro frente à depressão e à possibilidade de implementação de testes farmacogenômicos como auxiliares à conduta terapêutica. **METODOLOGIA:** Foi feita uma revisão literária sobre testes farmacogenômicos, antidepressivos, prevalência do transtorno depressivo e farmacoeconomia por meio de pesquisa em bases de dados científicos e plataformas do governo brasileiro. Artigos mais recentes e de periódicos com maior fator de impacto receberam maior atenção. **DISCUSSÃO:** O número de indivíduos com depressão no Brasil aumentou nos últimos anos, assim como a venda de antidepressivos, como consequência da pandemia de COVID-19. Houve também uma expansão do conhecimento sobre a farmacogenômica dos antidepressivos, indicando que os principais genes que influenciam o tratamento terapêutico são o *CYP2C19* e *CYP2D6*. Os testes farmacogenômicos incluem tais genes e seu uso na clínica contribui para a remissão dos sintomas da depressão, principalmente em indivíduos que passaram por várias condutas terapêuticas. Também existe evidência de que esses testes seriam vantajosos economicamente. **CONCLUSÃO:** Houve um aumento da prevalência de depressão nos últimos anos, mas é provável que o número de pessoas com essa doença seja ainda maior do que o resultado do levantamento do governo brasileiro. Os testes farmacogenômicos parecem promissores para o tratamento com antidepressivo. Mas, mais estudos devem ser conduzidos no Brasil.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Depression is a chronic disease of high importance for health systems globally and the increased prevalence of this disorder has been monitored over the years. It is common for a patient to take more than one type of antidepressant before finding the appropriate medication, and the greater the number of therapeutic conducts, lower is the probability of symptom remission. Pharmacogenomics can be an auxiliary tool in the drug treatment of this disorder. **OBJECTIVE:** This study aims to analyze the Brazilian scenario regarding depression and the possibility of implementing pharmacogenomic tests as aids to therapeutic conduct. **METHODOLOGY:** A literature review was conducted on pharmacogenomic tests, antidepressants, prevalence of depressive disorder and pharmacoeconomics through research in scientific databases and platforms of the Brazilian government. More recent articles and articles from journals with a higher impact factor received greater attention. **DISCUSSION:** The number of individuals with depression in Brazil has

increased in recent years, as has the sale of antidepressants because of the COVID-19 pandemic. There has also been an increase in knowledge about the pharmacogenomics of antidepressants, indicating that the main genes that influence therapeutic treatment are *CYP2C19* and *CYP2D6*. Pharmacogenomic tests include such genes and their use in clinical practice contributes to the remission of depression symptoms, especially in individuals who have undergone various therapeutic approaches. There is also evidence that these tests would have economic benefits. CONCLUSION: There has been an increase in the prevalence of depression in recent years, but the number of people with this disease is probably even higher than the result of the Brazilian government survey. Pharmacogenomic tests look promising for antidepressant treatment. However, more studies should be conducted in Brazil.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Panorama dos transtornos mentais

Transtornos mentais têm sido investigados com mais detalhe e têm ocupado mais espaço de discussão no meio científico. A Organização Mundial de Saúde (OMS) contribuiu para este evento ao criar o Plano de Ação Integral de Saúde Mental em 2013, o qual foi prorrogado até 2030. Nele, é destacada a importância do tema para sistemas de saúde a nível global e são enumerados pontos de interesse para o melhor atendimento desta demanda populacional. Dentre os dados abordados pelo Plano, foi mencionado que em países de baixa e média renda, entre 76% e 85% das pessoas que possuem quadros graves de transtornos mentais não recebem tratamento adequado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

A análise de dados levantados pelo Global Burden of Disease (GBD) mostra que houve um aumento na prevalência de transtornos mentais no período entre 1990 e 2019. Dentre os transtornos, a depressão foi um importante contribuinte para o maior número de casos (FERRARI et al., 2022). O GBD é uma iniciativa do Institute of Health Metrics and Evaluation (IHME) e seu objetivo é avaliar o cenário mundial de doenças mortais e incapacitantes do ponto de vista epidemiológico.

Com a pandemia de COVID-19, a saúde mental também foi prejudicada. Diante de uma situação inesperada, a sociedade teve que modificar seu estilo de vida de modo repentino. As interações sociais diminuíram, a permanência em casa aumentou e as angústias também. A nova realidade impactou negativamente a sociedade de diferentes formas, sendo uma delas o provável aumento da prevalência de depressão no ano de 2020 (SANTOMAURO et al., 2021).

1.2 Tratamento da depressão

O tratamento medicamentoso para a depressão consiste no uso de antidepressivos. Em média, é preciso aguardar de 4 a 8 semanas após o início da medicação para que a eficácia do antidepressivo escolhido seja avaliada (TUTEJA et al., 2022). No entanto, é comum que ao longo do tratamento da depressão, um

indivíduo precise trocar de medicamento e dose, e por isso, o tratamento pode ser chamado de "tentativa e erro" (TUTEJA et al., 2022). No período que antecede a terapia correta, o paciente pode sofrer diversos efeitos adversos, além de não ter sua condição tratada, fatores estes que podem levar ao abandono da farmacoterapia. Além disso, as estatísticas mostram que a cada tentativa inadequada de tratamento com antidepressivos, menor é a chance de remissão. Apenas 37% dos pacientes chegam à remissão no primeiro tratamento com antidepressivos e menos de ¼ dos pacientes atingem a remissão no quarto tratamento medicamentoso (GREDEN et al., 2019).

A fisiopatologia do transtorno depressivo ainda não é completamente elucidada, existindo diversas alterações neurológicas que estão associadas ao distúrbio depressivo. A interação do ambiente com o gene, por exemplo, é uma delas. Indivíduos geneticamente pré-dispostos, quando expostos a ambientes estressantes têm um maior risco de apresentar sintomas depressivos. Não existe um consenso de que realmente há genes determinantes da depressão, mas um dos polimorfismos propostos se refere a variações alélicas do gene que codifica o transportador de serotonina. Uma outra abordagem é a da epigenética, a qual propõe que em ambientes estressantes, a expressão de genes é modificada, contribuindo para mecanismos celulares que culminam em sintomas depressivos (GEDDES et al., 2020).

Uma das hipóteses mais aceitas se refere ao desequilíbrio químico de neurotransmissores, que teria como causa do transtorno a diminuição de neurotransmissores monoamínicos, como noradrenalina, dopamina e principalmente serotonina. Porém, os antidepressivos não têm efeito imediato, mesmo tendo como mecanismo de ação o aumento de um (ou mais) desses neurotransmissores. Neste sentido, surgiu uma explicação de que o efeito "demorado" dos antidepressivos acontece, pois a curto prazo, o aumento dos neurotransmissores ativa vias de sinalização para a diminuição da produção desses compostos. No entanto, o efeito crônico desses medicamentos leva a uma sub-sensibilização dos receptores inibitórios. Assim, há um aumento das monoaminas na fenda sináptica (GOLAN et al., 2009).

As classes de antidepressivos de grande destaque são os antidepressivos tricíclicos (ATC), os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). A classe de ATC é a

mais antiga e exerce sua função inibindo a recaptura de serotonina (5HT) e noradrenalina (NA). A partir desta inibição, se torna maior a disponibilidade dessas monoaminas na fenda sináptica. Mas, essa classe de medicamentos pode causar vários efeitos adversos, uma vez que o fármaco além de exercer sua função, também se liga a outros receptores não relacionados à depressão (GOLAN et al., 2009). Os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (5HT) são os medicamentos depressivos de primeira linha, os quais inibem com seletividade a recaptura do neurotransmissor 5HT no neurônio pré-sináptico, o que aumenta a disponibilidade de 5HT na fenda sináptica. OS ISRS têm maior índice terapêutico e causam menos efeitos adversos do que os ATC. Já os IRSN representam a classe farmacológica mais recente e têm mostrado resultados vantajosos em alguns pacientes; eles inibem a recaptura de 5HT e NA de maneira mais específica do que o ATC (GOLAN et al., 2009).

A resposta a um determinado antidepressivo pode variar, o que pode ser explicado em parte pela variabilidade genética. O citocromo P450 é formado por enzimas diretamente envolvidas na metabolização dos fármacos antidepressivos, e variações alélicas em genes que codificam algumas dessas enzimas podem resultar em diferentes fenótipos de metabolização, que se relaciona com a atividade da enzima (BOUSMAN et al., 2021). Em especial, as enzimas CYP2C19 e CYP2D6 desempenham um importante papel na metabolização dos antidepressivos e dependendo dos alelos que cada indivíduo é portador, o fenótipo da atividade enzimática é diferente (MILOSAVLJEVIĆ et al., 2021).

Os fenótipos variam entre metabolizador ultra-rápido (enzima com atividade maior que o normal) e lento (enzima com atividade baixa). Essas variações de atividade afetam tanto a eficácia quanto os efeitos adversos que um indivíduo pode experientiar (MURPHY et al., 2021). Metabolizadores normais (NM) têm alelos selvagens que codificam a enzima ativa, metabolizadores lentos (PM) têm alelos homozigotos que causam perda de função a nível de fenótipo e os ultra-rápidos (UM) têm alelos que determinam atividade aumentada da enzima (MILOSAVLJEVIĆ et al., 2021). Os metabolizadores intermediários (IM) carregam alelos que levam à baixa atividade enzimática. Por conta dessas variações, metabolizadores PM e IM estão mais suscetíveis aos efeitos adversos dos medicamentos, enquanto os UM não têm o efeito terapêutico desejado conforme a dose administrada (MILOSAVLJEVIĆ et al., 2021). No caso dos PM, como a metabolização do antidepressivo é mais lenta, em

doses normais, a concentração sérica do medicamento fica acima do ideal e isso leva a efeitos adversos. Já os UM metabolizam tão rápido a medicação, que a concentração sérica fica abaixo do necessário para o efeito terapêutico.

Nesse contexto, surge uma oportunidade para a farmacogenômica. O objetivo da farmacogenômica é encontrar o medicamento e dose mais adequada para um paciente em específico, ou seja, tornar o tratamento medicamentoso personalizado para cada indivíduo (PIRMOHAMED, 2023). Existem alguns recursos que buscam reunir recomendações sobre associações de gene-medicamento que possam ser relevantes para a clínica, como o Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) (PHARMGKB, 2023a). O PharmGKB inclui em sua base de dados, por exemplo, os Guidelines do Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) (CPIC, 2023) e do Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) (PHARMGKB, 2023b). Além disso, o Food and Drug Administration (FDA) tem uma tabela de associações farmacogenéticas para guiar os profissionais de saúde quando forem prescrever algum medicamento (FDA, 2022).

2. OBJETIVO

O Trabalho visa analisar o cenário de depressão no Brasil e avaliar a possibilidade e viabilidade de implementação de testes farmacogenômicos como ferramenta auxiliar no tratamento medicamentoso de antidepressivos. Para isso, será feita uma revisão da literatura disponível.

3. METODOLOGIA

A revisão literária foi feita por meio de um levantamento de estudos sobre depressão e testes farmacogenômicos nas bases de dados científicas, como PubMed, SciELO, Google Scholar e periódicos científicos. As palavras-chave de pesquisa incluíram: depression, pharmacogenomics, pharmacogenetic testing, antidepressant, prevalence, implementation, economics e pharmacoeconomy. Essas palavras e seus sinônimos foram utilizados em combinação. Publicações mais atualizadas e de revistas com maior fator de impacto foram priorizadas.

Plataformas de serviços do governo brasileiro também foram consultadas para o entendimento da prevalência de depressão na sociedade. Além disso, bases de dados

específicas de farmacogenômica foram consultadas, como o Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB) e a Tabela de Associações Farmacogenômicas do Food and Drug Administration (FDA).

4. DISCUSSÃO

4.1 Uso de antidepressivos no Brasil

Em 2013 e 2019, a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) realizou um monitoramento das doenças crônicas no Brasil. A PNS é um inquérito populacional que visa analisar principalmente a situação de saúde e a assistência à saúde em esfera nacional. Ela é uma iniciativa do Ministério da Saúde com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Um dos tópicos analisados foi o Percentual de pessoas de 18 anos ou mais de idade que referem diagnóstico de depressão por profissional de saúde mental. Os dados podem ser encontrados nos sites do IBGE (IBGE, 2022) e FIOCRUZ (FIOCRUZ, 2021) e foram acessados em 24/01/2023.

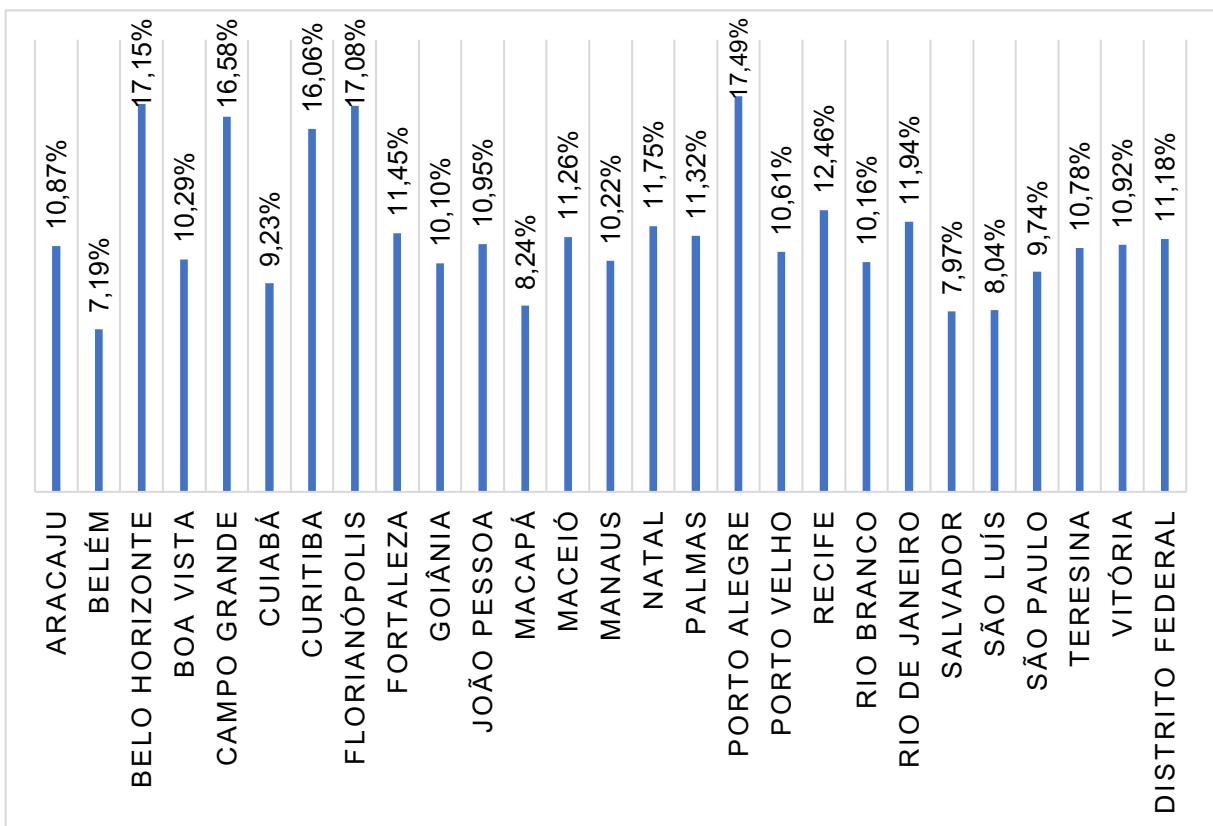
Em 2013, a porcentagem total em âmbito nacional de pessoas que auto referiram diagnóstico de depressão por profissional de saúde mental foi de 7,6%. Esse número aumentou em 2019, chegando a 10,2%. Em ambos os casos, o estado com maior prevalência foi o Rio Grande do Sul com 13% em 2013 e 17,9% em 2019.

Em 2021 foi feito um outro inquérito com o objetivo de investigar doenças crônicas. A pesquisa foi conduzida pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), o qual faz parte da Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) do Ministério da Saúde. O resultado foi publicado em 2022 em Vigitel Brasil 2021 - estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas (VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO (VIGITEL), 2022). Um dos indicadores do Vigitel 2021 foi o Percentual de adultos (\geq 18 anos) que referiram diagnóstico médico de depressão.

É válido comparar os dados da Vigitel com o resultado da PNS 2019. O percentual total do Brasil em 2019 foi de 10,2% e em 2021 esse número chegou a 11,3% levando em conta os 27 municípios. A prevalência de depressão teve uma variação percentual de +10,78%.

O município com maior percentual em ambos os levantamentos foi Porto Alegre. Em 2019 e 2021 o percentual foi respectivamente 19,1% e 17,5%. É interessante observar que em 2019, o segundo percentual mais alto foi de 14,8% (Belo Horizonte), mas em 2021 cinco capitais tiveram percentuais maiores do que este (Porto Alegre, Belo Horizonte, Florianópolis, Campo Grande e Curitiba), conforme o gráfico 1. Isso pode significar que além do maior número de casos de transtornos mentais, mais pessoas buscaram a ajuda de profissionais de saúde com queixas de prejuízo à saúde mental. Aceitando essa hipótese, espera-se que a população tenha um maior conhecimento sobre este tema e saiba a quais canais do governo recorrer.

GRÁFICO 1 – Percentual de adultos (≥ 18 anos) que referiram diagnóstico médico de depressão, segundo as capitais dos estados brasileiros e Distrito Federal



Fonte: VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO (VIGITEL), 2022

Os dados da Vigitel e PNS indicam um aumento na prevalência de depressão em âmbito nacional ao longo dos anos. Este aumento por todo o Brasil pode refletir uma maior conscientização da população sobre saúde mental e como tratá-la. No entanto, os números coletados referem-se apenas àqueles que de fato buscaram

ajuda. Dessa forma, é possível que a quantidade de pessoas com transtornos depressivos esteja sub-representada. O acesso ao diagnóstico e tratamento da depressão é heterogêneo nas diferentes regiões do país e o resultado de pesquisas é impactado por este fator (DE ALBUQUERQUE BRITO et al., 2022).

Em 2021, a venda de antidepressivos também teve destaque no cenário de saúde pública. O Conselho Federal de Farmácia (CFF) apontou um aumento de 13% na venda de antidepressivos e estabilizadores de humor no período de Janeiro a Maio do ano (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF), 2021). Isso indica que os prejuízos da pandemia de COVID-19, a qual iniciou em 2020, continuam acometendo a sociedade. De acordo com o CFF, no ano de 2021 foram obtidos 4.781.531 a mais de unidades de medicamentos antidepressivos e estabilizadores de humor em farmácias e drogarias do que em 2020.

Em junho de 2022, o jornal Valor Econômico publicou uma notícia que compara a venda de antidepressivos durante a pandemia (2020 a 2021). O levantamento foi feito pela Associação Brasileira das Indústrias de Medicamentos Genéricos e Biossimilares (PróGenéricos). Houve um crescimento de 55,6% da venda de antidepressivos genéricos. Além disso, a venda de unidades dessa classe de medicamento atingiu um marco de R\$ 378,8 milhões no início de 2022 (FONTES, 2022).

A análise dos dados da PNS, Vigilante e PróGenericos, mostra que o transtorno depressivo tem um grande impacto na população brasileira. Desde 2013 não houve diminuição dos casos de depressão e com a pandemia de COVID-19, a venda de antidepressivos teve um aumento expressivo. Com isso, supõe-se que a saúde mental da sociedade se agravou.

Ademais, na notícia do Valor Econômico é destacado os fármacos mais vendidos em unidades. Eles foram os seguintes: sertralina, fluoxetina, escitalopram, venlafaxina e amitriptilina (FONTES, 2022). Os três primeiros pertencem à classe de inibidores seletivos de recuperação de serotonina (ISRS). A venlafaxina é da classe dos inibidores seletivos da recuperação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) e a amitriptilina é um antidepressivo tricíclico (ATC).

4.2 Genes relevantes no tratamento com antidepressivos

O campo da farmacogenômica tem feito importantes avanços nos últimos anos. Os dados obtidos em diversas pesquisas foram reunidos no Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). Nele, existem anotações clínicas que reúnem as diretrizes de dosagem de medicamentos baseadas em farmacogenômica. Essas diretrizes são retiradas principalmente do Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) e do Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy - Pharmacogenetics Working Group (DPWG).

Ademais, o FDA criou uma tabela de associações farmacogenéticas relevantes. Nela, há três classificações distintas, sendo elas: 1- recomendações terapêuticas de gene-medicamento suportadas por evidências científicas, 2- associações farmacogenômicas em que as evidências indicam possível impacto na segurança e resposta e, 3- associações em que as evidências indicam somente um possível impacto na farmacocinética do medicamento (FDA, 2022). Apesar da existência de vários centros de coleta de evidências científicas sobre as associações farmacogenômicas, não existe um consenso sobre as recomendações na prática. As informações sobre associações de gene-medicamento se diferem na bula regulamentada por agências regulatórias em países distintos (PIRMOHAMED, 2023). De acordo com o artigo da Nature (2023) de Munir Pirmohamed, o FDA, Agência Europeia de Medicamentos (EMA), Agência Suíça de Produtos Terapêuticos (Swissmedic), Health Canada e a Agência de Produtos Farmacêuticos e Equipamentos Médicos do Japão (PMDA) têm diferentes recomendações farmacogenômicas, sendo que o FDA contém um maior número de anotações clínicas. Estes dados foram examinados através da base de dados PharmGKB, em especial, as anotações clínicas contidas no repositório.

Além disso, as principais interações de gene-medicamento mapeadas nestes repositórios de dados estão relacionadas à farmacocinética. Há poucas evidências sobre as interações gene-medicamento no âmbito da farmacodinâmica (PIRMOHAMED, 2023).

O foco principal dos testes farmacogenômicos na psiquiatria está nos genes que codificam as enzimas CYP2C19 e CYP2D6. A partir dos alelos destes genes de um indivíduo, é possível determinar o fenótipo metabolizador dele e identificar a melhor dosagem de certo medicamento (MURPHY et al., 2021). A escolha do medicamento e da dosagem se limita às diretrizes já publicadas.

Em um artigo publicado em 2021 na *Nature*, Murphy fez um levantamento dos genes relevantes para o tratamento medicamentoso com antidepressivos e encontrou dezoito pares de gene-medicamento com diretrizes de dosagem catalogadas nos seguintes repositórios: PharmGKB (alto nível de evidência), CPIC e DPWG (MURPHY et al., 2021). Os antidepressivos catalogados pertenciam às classes de inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptura de serotonina e noradrenalina (ISRSN) e antidepressivo tricíclico (ATC).

É interessante comparar as diretrizes mencionadas neste artigo com os fármacos mais vendidos no Brasil de acordo com a notícia de 2022 do Valor Econômico, mencionada anteriormente. Um resumo da comparação foi feito na Tabela 1. As diretrizes referentes à amitriptilina foram heterogêneas no caso de metabolizadores lentos e ultrarrápidos. Mas, para o fenótipo de metabolizador intermediário houve um consenso para o par amitriptilina-CYP2D6. Tanto no CPIC quanto no DPWG é recomendado que metabolizadores intermediários iniciem o tratamento medicamentoso com uma dose 25% menor do que a dose de referência. Este par está também catalogado na Tabela de Associações Farmacogenômicas do FDA e se enquadra na categoria 3- Associações em que as evidências indicam somente um possível impacto na farmacocinética do medicamento. No caso de escitalopram, existe um consenso entre CPIC e DPWG de que indivíduos com fenótipo de metabolizadores ultrarrápidos para a enzima CYP2C19 devem evitar este fármaco, de acordo com Murphy (2021). Isso se dá pelo fato de que metabolizadores ultrarrápidos terão uma menor concentração plasmática do escitalopram que será insuficiente para o efeito terapêutico. No entanto, em 9 de abril de 2023 foi publicada uma primeira versão de uma atualização de algumas diretrizes de antidepressivos do CPIC. De acordo com Bousman (2023), o CPIC recomenda que metabolizadores ultrarrápidos de CYP2C19 evitem o uso de escitalopram, mas, caso o uso desse medicamento seja justificado, pode ser preciso aumentar a dose do antidepressivo (BOUSMAN et al., 2023). Além disso, em 2021, quando foi publicado o artigo de Murphy, o CPIC fazia uma recomendação moderada para metabolizadores lentos de CYP2C19 não utilizarem escitalopram ou receberem uma dose 50% menor. Mas, em 2023 essa recomendação passou a ser considerada “forte”, conforme Bousman (2023). O DPWG recomenda somente a redução em 50% da dose (MURPHY et al., 2021). O par escitalopram-CYP2C19 se enquadra na categoria 3 da Tabela de Associações Farmacogenômicas do FDA.

A venlafaxina foi o único fármaco ISRSN catalogado nestas bases de dados, de acordo com o artigo de Murphy. O par venlafaxina-CYP2D6 metabolizador lento está presente na categoria 1 (recomendações terapêuticas de gene-medicamento suportadas por evidências científicas) da Tabela do FDA. O FDA recomenda que indivíduos que se encaixam nessa categoria consideram diminuição na dose administrada. No entanto, o CPIC não tem nenhuma diretriz de tratamento e o DPWG informa haver poucos dados sobre este par (MURPHY et al., 2021). Existe somente uma recomendação opcional pela CPIC de que metabolizadores lentos de CYP2D6 substituam venlafaxina por outro antidepressivo. Apesar de haver poucos dados sobre isso, alguns indicam que pode haver uma associação entre esse perfil e efeitos adversos (BOUSMAN et al., 2023).

No caso da sertralina não existem recomendações para variações na atividade da enzima CYP2D6, somente CYP2C19. O CPIC e DPWG não fazem nenhuma recomendação específica para metabolizadores ultrarrápidos, normais e intermediários. Mas, ambos os repositórios têm uma discreta recomendação no caso de metabolizadores lentos. O CPIC sugere que a sertralina não seja utilizada nesses casos ou que uma dose 50% menor seja administrada e o DPWG sugere que a dose diária não ultrapasse 75mg, de acordo com Murphy (2021). No artigo de Bousman (2023), é indicado que essa recomendação passou a ser considerada “moderada”, ganhando mais relevância. Na tabela do FDA, não existe menção à sertralina. Além disso, o FDA não tem nenhuma diretriz para a fluoxetina. Este fármaco também não é mencionado nas diretrizes do CPIC e DPWG.

A falta de padronização em relação às recomendações clínicas entre os principais repositórios de dados farmacogenômicos também é algo que se destaca ao analisarmos suas diretrizes. Isso dificulta a implementação na prática dos testes farmacogenômicos (MURPHY et al., 2021), uma vez que os profissionais de saúde podem sentir uma falta de confiança quanto a qual diretriz seguir.

Tabela 1 – Comparaçao de diretrizes referentes aos antidepressivos mais vendidos no Brasil em 2022

Antidepressivo	Par medicamento -gene	CPIC	DPWG	Classificação- Tabela de Associações Farmacogenô micas FDA	
Amitriptilina	amitriptilina- CYP2D6	Metabolizadores intermediários: dose 25% menor do que a dose de referência	Metabolizadores ultra- rápidos: evitar o medicamento	Categoria 3	
Escitalopram	escitalopram- CYP2C19	CPIC: caso justificável, aumentar a dose	Metabolizadores lentos: substituir o medicamento ou reduzir em 50% a dose	Metaboliza- dores lentos: reduzir em 50% a dose	Categoria 3
Venlafaxina	venlafaxina- CYP2D6	NA	Poucos dados	Categoria 1	
Sertralina	sertralina- CYP2C19	Metabolizadores lentos: não utilizar o medicamento ou administrar uma dose 50% menor	Metaboliza- dores lentos: Dose diária não deve ultrapassar 75mg	NA	
Fluoxetina	NA	NA	NA	NA	

Fonte: Elaborado pelo autor com base em MURPHY et al., 2021 e BOUSMAN et al., 2023

Apesar de inicialmente existirem altas expectativas relacionadas a uma possível ferramenta capaz de auxiliar o tratamento com antidepressivos, estudos avaliando a eficácia do uso de testes farmacogenômicos para antidepressivos têm mostrados resultados divergentes. Em 2019, um estudo de Bousman demonstrou um aumento de 71% na remissão de sintomas depressivos para pacientes que tiveram o tratamento guiado pelos testes farmacogenômicos (BOUSMAN et al., 2019). Em 2018, Rosenblat chegou em um percentual de 74% na remissão ao comparar tratamentos guiados por testes farmacogenômicos com tratamentos usuais (ROSENBLAT et al., 2018). No entanto, em 2022 foi publicada uma revisão de meta-análise no periódico *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, em que foi demonstrado que adultos recebendo tratamento antidepressivo guiado por testes farmacogenômicos tinham 41% a mais de chances de ter uma remissão de sintomas do que aqueles seguindo os tratamentos comuns (BROWN et al., 2022). O artigo ainda pontuou que o auxílio da farmacogenômica pode ser vantajoso principalmente para indivíduos que já receberam vários tipos de medicamentos antidepressivos e indivíduos com depressão moderada a severa. Nessa revisão sistemática, os estudos clínicos analisados incluíram testes para os genes *CYP2D6* e *CYP2C19*. Mas, os testes farmacogenômicos comerciais também incluíram genes como o *SLC6A4* (gene do transportador da serotonina) e *HTR2A* (gene do receptor de serotonina). Esses genes da farmacodinâmica possuem poucas evidências de que interferem com o efeito do antidepressivo (BROWN et al., 2022).

Apesar da taxa de eficácia ter sido diferente nos estudos acima mencionados, é importante observar que em todos eles, foi demonstrado que os testes farmacogenômicos foram realmente benéficos para os pacientes. Assim, pode-se esperar que mais estudos sejam conduzidos para avaliar a eficácia dos testes em diferentes populações. Além disso, os resultados parecem promissores para pacientes que já foram submetidos a sucessivos tratamentos farmacológicos sem obter o efeito terapêutico desejado.

Os genes relacionados à farmacodinâmica dos antidepressivos, diferentemente daqueles relacionados à farmacocinética, ainda não têm evidências consistentes da sua associação com a eficácia dessa classe de medicamentos. Genes como *HTR2A* (gene do transportador de serotonina) e *ABCB1* (gene da bomba de efluxo glicoproteína-P) têm sido pesquisados mais a fundo, mas não existem recomendações farmacogenômicas no FDA nem no PharmGKB deles. No caso do

PharmGKB, tais genes em associação com antidepressivos são classificados na categoria 3 de nível de evidência. Ou seja, existe pouca evidência que suporte recomendações clínicas com base nesses genes.

Apesar disso, existem alguns estudos que demonstram resultados de que o gene *ABCB1* poderia levar a algum tipo de alteração na resposta aos antidepressivos. No início de 2023, Megarbeh fez uma meta-análise da relação do gene *ABCB1* com o tratamento com antidepressivos. Esse gene codifica a glicoproteína-P (gp-P) que fica na superfície celular e atua como bomba de efluxo na barreira hematoencefálica. Até o momento, variações na expressão desse gene têm sido relacionadas a diferentes concentrações de antidepressivos no cérebro. Mas, não existe um consenso se o gene *ABCB1* está associado ao resultado terapêutico do tratamento medicamentoso. Megarbeh pontuou que não houve diferenças significativas na remissão da depressão e tolerabilidade da medicação, conforme o nível de atividade da gp-P. Além disso, variações alélicas do gene *ABCB1* não levaram a diferenças na concentração do antidepressivo no sangue. Assim, o estudo concluiu que esse gene não precisaria ser alvo de testes farmacogenômicos. Mas, é interessante que atualmente, vários testes comerciais incluem sim esse gene no painel apesar da falta de evidências científicas para isso (MAGARBEH et al., 2023).

Apesar dos resultados de falta de evidência para implementação de *ABCB1* nos testes farmacogenômicos, Megarbeh concluiu que havia uma variação alélica com associação moderada com a eficácia do antidepressivo. Mas, mais estudos precisam ser conduzidos a fim de que exista uma evidência mais robusta disso.

4.2.1 Diversidade dos estudos farmacogenômicos

Um ponto de atenção para os estudos conduzidos é o de que existe pouca diversidade entre os pacientes. A grande maioria vem de origem europeia (BROWN et al., 2022), o que não condiz com a população global.

A população brasileira tem uma grande diversidade genética, o que seria benéfico para os estudos de eficácia de testes farmacogenômicos. Essa diversidade ocorre, pois, a população brasileira tem descendência europeia, africana e indígena. Isso contribui para uma variedade de perfil de respostas a um certo medicamento, devido às diferenças na atividade de enzimas responsáveis pela metabolização (KIM et al., 2020).

Em 2022 Torres-Loureiro publicou um artigo referente aos estudos de farmacogenômica no Brasil. Ele destacou que houve um aumento de pesquisas sobre as enzimas do citocromo P450 (CYPs) no período de 2015 a 2020. Mas, somente 0,02% da população brasileira foi incluída nestes estudos. Assim, ainda não é possível avaliar completamente a distribuição genética dessas enzimas nos brasileiros. Novos estudos devem ser conduzidos com esse intuito. Enquanto não houver dados mais robustos, não será possível fazer a implementação dos testes farmacogenômicos na clínica (TORRES-LOUREIRO et al., 2022). No levantamento feito pelo artigo, a área de Psiquiatria e Psicologia (PP) ocupou a 3^a posição do ranking de número de estudos por áreas terapêuticas no Brasil e PP esteve em 4º lugar em termos de maior número de indivíduos incluídos em estudos.

Um outro ponto preocupante é o de que a maioria dos estudos farmacogenômicos no Brasil são conduzidos no Sudeste, onde a maioria da população tem descendência europeia, ou seja, tem um menor grau de miscigenação. Mas, a maioria dos brasileiros tem um alto grau de miscigenação (TORRES-LOUREIRO et al., 2022). Assim, não só existe uma sub-representação de latinos nos estudos farmacogenômicos, mas dentro do Brasil também existe uma certa falta de diversidade nas pesquisas.

Apesar da falta de diversidade nos estudos farmacogenômicos no geral, existem alguns que levam em conta a população Latina. Em um artigo de Milosavljević et. al (2021), foi construída uma tabela sobre a frequência de alelos em populações ao redor do mundo. Nela, existe a distribuição da população "admixed american" (equivalente à população miscigenada das Américas) entre os fenótipos metabolizadores das enzimas CYP2C19 e CYP2D6. A maior parte da população miscigenada foi classificada com fenótipo de metabolizador normal para a enzima CYP2C19, mas 20,1% têm fenótipo de metabolizador ultra-rápido e 17% se encaixam nas categorias de metabolizador intermediário e lento. Já para a enzima CYP2D6, 91,4% da população miscigenada foi classificada como metabolizadores normais e 6,4% deles foram identificados como metabolizadores lentos e intermediários (MILOSAVLJEVIĆ et al., 2021).

Em 2021, Koopmans publicou uma meta-análise sobre a probabilidade de variações nas enzimas CYP2D6 e CYP2C19 distribuídas no mundo. A estimativa para brasileiros que não são metabolizadores normais das enzimas CYP2D6 e CYP2C19 foram, respectivamente, 32,46% e 49,49%. Sendo que a frequência estimada de

metabolizadores ultra-rápidos para CYP2C19 no Brasil foi de 27%, e metabolizadores intermediários corresponderam a 23% (KOOPMANS et al., 2021).

Esses dados são importantes, pois mostram que existe uma importante parcela de populações miscigenadas que poderia se beneficiar de tratamento antidepressivo guiado por testes farmacogenômicos. Metabolizadores ultrarrápidos e lentos precisam de ajuste de doses em vários casos. Além disso, os próprios estudos seriam favorecidos ao incorporar uma população mais diversa, uma vez que seria possível observar uma gama grande de respostas e diferentes relações gene-medicamento conforme as variações genéticas entre os indivíduos.

4.3 Fatores envolvidos na implementação dos testes farmacogenômicos na clínica

Diante dos possíveis benefícios advindos dos testes farmacogenômicos, o Community Research and Development Information Service (CORDIS- EU) criou o projeto Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx) com o objetivo de avaliar o impacto do uso desses testes na clínica. No projeto, foram analisadas 44 variantes de 12 genes (PIRMOHAMED, 2023) em 7 países da europa. Dentre os genes avaliados estavam o *CYP2D6* e *CYP2C19*, os quais são relevantes para o tratamento com antidepressivo, e a diretriz seguida foi do DPWG. A relação antidepressivo-gene que foi incluída no estudo em questão (PREPARE) pode ser observada na tabela 2, conforme o artigo publicado por Swen com os resultados do PREPARE (SWEN et al., 2023).

Os pacientes foram testados para as variantes de forma preventiva e os dados foram armazenados em prontuários eletônicos (CORDIS - EUROPEAN COMISSION, 2022). Esse projeto reforçou o potencial dos testes farmacogenômicos, pois ele demonstrou que por meio destes testes, houve uma diminuição nas reações adversas a diferentes medicamentos, dentre eles antidepressivos. (SWEN et al., 2023).

Tabela 2 – Relação Antidepressivo-gene PREPARE (continua)

Antidepressivo	Gene
Citalopram	<i>CYP2C19</i>
Esclitalopram	<i>CYP2C19</i>
Venlafaxina	<i>CYP2D6</i>
Sertralina	<i>CYP2C19</i>
Amitriptilina	<i>CYP2D6</i>

Tabela 2 – Relação Antidepressivo-gene PREPARE (conclusão)

Antidepressivo	Gene
Paroxetina	<i>CYP2D6</i>
Clomipramina	<i>CYP2D6 e CYP2C19</i>
Doxepina	<i>CYP2D6</i>
Imipramina	<i>CYP2D6 e CYP2C19</i>
Nortriptilina	<i>CYP2D6</i>

Fonte: SWEN et al., 2023

É importante ressaltar que os genes analisados interferem com a metabolização de diversos medicamentos. A partir do momento que se souber as variações alélicas de um paciente, esse dado pode ser utilizado para medicamentos de diferentes classes ao longo de sua vida. Por exemplo, as enzimas CYP2D6 e CYP2C19 estão envolvidas na metabolização de variados medicamentos psiquiátricos, como antidepressivos e antipsicóticos. Dessa forma, o resultado do teste farmacogenômico pode ser usado para o direcionamento terapêutico de múltiplas medicações.

A perspectiva do paciente psiquiátrico e seu interesse pelos testes farmacogenômicos também é uma relevante variável na implementação na clínica. No entanto, existem poucos estudos que têm como foco a perspectiva do paciente. Uma pesquisa que ganhou destaque por tratar desse assunto foi a publicada em 2021 e conduzida por Kastrinos, em que 598 pacientes psiquiátricos responderam uma série de questões com o objetivo de esclarecimento sobre esse assunto (KASTRINOS et al., 2021). Todos os participantes da pesquisa relataram ter recebido algum tipo de tratamento medicamentoso para distúrbios psiquiátricos, o que é interessante pois os testes farmacogenômicos psiquiátricos são mais indicados para aqueles que já passaram por mais de uma medicação.

Os participantes demonstraram grande interesse em ter tratamentos guiados por testes farmacogenômicos. Mas, no geral, o conhecimento sobre a farmacogenômica (PGx) foi baixo entre eles. Um ponto interessante desse estudo é de que o principal meio pelo qual os participantes indicaram já ter contato com PGx foi por pesquisas online/ mídia social e fóruns. Somente 16% deles conversaram com algum profissional de saúde (HCP) sobre PGx (KASTRINOS et al., 2021). Como foi destacado por Kastrinos (2021), é importante que mais estudos sejam conduzidos a fim de avaliar o interesse dos pacientes psiquiátricos por testes farmacogenômicos.

Mas, foi demonstrado que esses pacientes gostariam sim de ter um tratamento guiado por testes farmacogenômicos. Além disso, os HCPs poderiam discutir mais as opções de tratamento com seus pacientes para que eles sintam que estão colaborandoativamente da decisão de seu tratamento terapêutico.

Além da perspectiva dos pacientes psiquiátricos, também é importante avaliar a perspectiva dos psiquiatras em utilizar essa ferramenta. Almeida (2021) realizou uma pesquisa sobre esse tópico com psiquiatras brasileiros que tinham seus e-mails disponibilizados no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). A maioria dos participantes da pesquisa concordou que PGx é importante para a escolha do medicamento e dose mais adequados a um indivíduo. Além disso, a maioria dos psiquiatras apoiou a ideia de que seria importante a inclusão de testes farmacogenômicos no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Um ponto preocupante foi que a minoria dos psiquiatras afirmou não ter aprendido PGx durante a residência, e dentre os participantes que afirmaram ter conhecimento da PGx, aproximadamente 66% admitiram não conhecer o PharmGKB (ALMEIDA et al., 2021). Esses resultados reforçam a necessidade de treinamentos de PGx aos psiquiatras, desde conceitos mais básicos até questões mais complexas como a interpretação dos testes e implementação na clínica. Apesar dos resultados relevantes da pesquisa de Almeida (2021), ainda existe a necessidade de condução de estudos com um maior número de psiquiatras brasileiros participantes, a fim de que seja possível avaliar o cenário no país mais profundamente.

Além das perspectivas de pacientes e médicos mencionadas, existem outros fatores que impactam a implementação clínica dos testes farmacogenômicos. Os testes disponíveis comercialmente têm diferentes pares de gene-medicamento analisados, incluindo genes que não têm evidência científica robusta em relação ao tratamento da depressão; recomendações farmacogenômicas são heterogêneas entre agências regulatórias de diferentes países; seria vantajoso se existissem prontuários eletrônicos de saúde que contenham informações farmacogenômicas dos pacientes de maneira padronizada e, um dos principais pontos, o custo-benefício dessa ferramenta (MURPHY et al., 2021). Na pesquisa de Almeida, mais de 90% dos psiquiatras demonstraram preocupação em relação ao acesso aos testes farmacogenômicos, sobretudo por conta da situação econômica do país. A preocupação deles foi essencialmente a respeito do custo-benefício dos testes (ALMEIDA et al., 2021).

Karamperis (2021) conduziu uma revisão sistemática sobre a avaliação econômica de testes farmacogenômicos relacionados a transtornos psiquiátricos. A maioria dos estudos avaliados nessa pesquisa foi sobre depressão e teste preventivo. Ademais, os testes eram majoritariamente compostos de múltiplos genes, contendo em seu painel os genes *CYP2D6* e *CYP2C19*. Karamperis pontuou que mais de 85% dos estudos tiveram conclusões promissoras sobre testes farmacogenômicos em termos econômicos (KARAMPERIS et al., 2021).

Os testes PGx têm o potencial de serem vantajosos economicamente, pois eles reduzem diversos custos atrelados ao tratamento de indivíduos com depressão. Como o uso desses testes pode levar a uma prescrição de antidepressivo que cause menos efeitos adversos no paciente, haveria um menor custo para o sistema de saúde cuidar desses efeitos. A diminuição dos efeitos adversos também poderia aumentar a adesão dos pacientes ao tratamento medicamento antidepressivo, uma vez que o indivíduo poderia sentir menos incômodo e se sentir mais motivado a segui-lo. Isso poderia levar a uma remissão mais rápida e menos internações nos casos de depressão severa (KARAMPERIS et al., 2021).

Apesar de existirem alguns estudos que apontam para o custo-benefício dos testes PGx com foco na psiquiatria, ainda é necessário realizar mais pesquisa sobre esse tema com formas mais padronizadas de avaliações econômicas (KARAMPERIS et al., 2021). Aliás, a grande maioria deles é feito em países europeus ou da América do Norte. Existe uma falta de estudos sobre isso em populações latinas.

Em 2020, foi publicado um relatório pelo The Economist Intelligence Unit sobre medicina personalizada na América Latina. A medicina personalizada também pode receber o nome de medicina de precisão. Não existe uma definição concreta desse termo, mas de acordo com a European Comission (União Europeia), a medicina personalizada está ligada a uma estratégia de tratamento ou prevenção de doenças com base no fenótipo/ genótipo do indivíduo (EUROPEAN COMISSION, 2023). Assim, PGx poderia estar dentro da medicina personalizada.

Nesse relatório do The Economist Intelligence Unit, um dos principais desafios apontados na América Latina é a visão da medicina personalizada como algo que demandaria muito custo (THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2020). Apesar do custo inicial ser alto, a medicina de precisão seria um investimento a longo prazo para a população. No Brasil, essa área está mais desenvolvida no campo oncológico no setor privado, principalmente na questão de diagnóstico de câncer e os resultados têm

sido promissores. Além disso, existem obstáculos relacionados aos profissionais de saúde e à população, como descrito em outros artigos. Os HCPs não têm conhecimentos profundos sobre as aplicações da medicina personalizada e a população não tem muito entendimento sobre essa área (THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2020).

Um dos pontos fortes do Brasil é o sistema de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS). O Instituto de Saúde da Secretaria do Estado de São Paulo define a tecnologia em saúde como “intervenções que podem ser utilizadas para promover a saúde, prevenir, diagnosticar, tratar, reabilitar ou cuidar de doenças em longo prazo” (INSTITUTO DE SAÚDE, 2023). O ATS é essencial para a seleção de quais tecnologias da medicina de precisão serão incorporadas no sistema de saúde. Assim, um sistema ATS forte é importante para o avanço desse campo no país. Diante de todo o cenário brasileiro, o relatório classificou o Brasil como “pronto para decidir” a respeito da medicina personalizada, o que significa que o país tem vantagens, mas ainda falta uma abordagem mais ampla para seguir com a implementação da medicina personalizada no sistema de saúde. (THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT, 2020).

4.3.1 Acesso aos testes farmacogenômicos no Brasil

No Brasil, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) define quais procedimentos devem ser cobertos pelos planos de saúde privados por meio do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. Esse documento determina a cobertura assistencial obrigatória (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2023). Os testes farmacogenéticos não fazem parte dessa lista (AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2023). Assim, os indivíduos que desejarem realizar esse tipo de exame devem arcar com os próprios custos.

Existe também uma lei que determina critérios para que procedimentos não inclusos no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde sejam cobertos pelos planos de saúde. A Lei 14454/2022 (BRASIL, 2022) impõe que caso um procedimento seja prescrito por um médico ou odontólogo, o plano de saúde privado deve cobrir os custos do teste PGx, desde que tal procedimento cumpra pelo menos um dos seguintes requisitos: (i) eficácia cientificamente comprovada, (ii) seja recomendado por algum órgão internacional de avaliação de tecnologia em saúde ou pela própria

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

Com base nessa lei, é interessante observar a Tabela de Associações Farmacogenômicas do FDA, em específico a categoria 1 - recomendações terapêuticas de gene-medicamento suportadas por evidências científicas. Dois antidepressivos conhecidos foram enquadrados dentro de tal categoria, sendo eles o par citalopram-CYP2C19 e o par venlafaxina-CYP2D6. O primeiro tem a descrição de que metabolizadores lentos não devem exceder a dose diária de 20mg por conta de reações adversas. Já no segundo, existe a descrição de que para metabolizadores lentos devem ser consideradas a administração de doses menores.

O FDA faz um disclaimer em relação à Tabela, informando que ela serve apenas para a orientação dos médicos prescritores e não possui o intuito de modificar a regulamentação. No entanto, na tentativa de obtenção da cobertura de custos do teste farmacogenômico, seria possível argumentar que a realização do teste é essencial em pacientes usuários de citalopram ou venlafaxina que tenham um histórico de resposta que leve o médico prescritor a suspeitar de metabolismo lento para as enzimas CYP2C19 e CYP2D6. Especificamente no caso do citalopram, poderia ser mencionado que na bula aprovada pelo FDA do CELEXA (FDA, 2023) (cujo princípio ativo é o citalopram) existe a recomendação de dose máxima de 20mg para pacientes metabolizadores lentos da CYP2C19.

No Brasil, os testes farmacogenéticos são oferecidos ao público e profissionais por laboratórios conhecidos, como Fleury, Dasa e laboratório do Hospital Israelita Albert Einstein. Mas, eles também são oferecidos por laboratórios especializados em genética, como GnTech e ConectGene. É interessante comparar o que é coberto pelo procedimento e o comportamento dos laboratórios diante do público.

No Fleury, o painel farmacogenômico analisa diversos genes, dentre eles o CYP2C19 e CYP2D6 que são relevantes para o tratamento antidepressivo. No site, é dito que os genes avaliados podem impactar a reação a 120 medicamentos, mas não é explicitado quais deles (FLEURY GENÔMICA, 2021). O painel farmacogenético da DASA se assemelha ao do Fleury. São enumerados os genes analisados (incluindo CYP2C19 e CYP2D6) mas não é dito quais os medicamentos relacionados. A informação é de que os genes impactam a metabolização de psicofármacos como antidepressivos (DASA GENÔMICA, 2023). Já no Einstein, não é especificado quais os genes analisados. Mas, o exame indica o perfil metabolizador de um indivíduo

(lento a ultrarrápido) com base nos polimorfismos e no site é possível ver quais medicamentos são impactados por isso, como exemplo, os antidepressivos: sertralina, venlafaxina, citalopram e escitalopram (HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN, 2020). Em contraste, os laboratórios especializados em genética, GnTech e ConectGene, deixam explícito quais os genes e medicamentos analisados. Ambos incluem os *CYP2C19*, *CYP2D6* e antidepressivos (CONECTGENE, 2020; GNTECH, 2023).

Um ponto de divergência é a divulgação dos procedimentos. O ConectGene e GnTech permitem que a compra seja feita sem nenhum pedido médico e oferecem diferentes tipos de teste que incluem a medicação antidepressiva. O ConectGene disponibiliza 3 variedades de teste com preços entre R\$ 1.841,40 e R\$ 2.762,10. O GnTech tem 4 tipos de testes com o valor variando de R\$997,00 a R\$4.647,00. Em contrapartida, o Fleury, Dasa e Einstein exigem um pedido médico e os dois primeiros laboratórios deixam claro que é necessário preencher um Formulário para a realização do procedimento. É recomendado que o paciente entre em contato com esses laboratórios para saber o valor do exame.

Diante dos pontos levantados acima, fica evidente que os laboratórios especializados em genética mencionados tornam o processo de compra do teste farmacogenético mais fácil. No entanto, é preciso atenção para que os consumidores estejam devidamente informados sobre as implicações desses exames e sejam instruídos a procurar um profissional de saúde para interpretar os resultados.

5. CONCLUSÃO

A partir da análise do cenário brasileiro, conclui-se que houve um aumento expressivo do número de pessoas diagnosticadas com depressão, especialmente durante a pandemia de COVID-19. O aumento na venda de antidepressivos nas farmácias corrobora com essa conclusão. Além disso, é possível supor que o número de pessoas com depressão é ainda maior do que os dados levantados pelo Governo, uma vez que nas pesquisas só foram contados aqueles que afirmaram ter recebido diagnóstico, ou seja, somente aqueles que buscaram ajuda a respeito de sua saúde mental. Nesse sentido, é importante que sejam feitas campanhas de conscientização sobre saúde mental e como buscar ajuda em todo o território brasileiro.

O uso da farmacogenômica como uma ferramenta auxiliar para o tratamento medicamentoso contribui com uma melhora de no mínimo 40% na remissão dos sintomas da depressão. Indivíduos que já passaram por várias condutas terapêuticas seriam os mais beneficiados com esses testes. Mas, para que esses pacientes sejam atendidos, necessita-se de uma maior adesão médica no uso dos testes farmacogenômicos. Para que os psiquiatras também estejam melhor capacitados na implementação dessa ferramenta, seria interessante que ela fosse mais abordada em congressos médicos, nos quais poderia ser discutido as vantagens da farmacogenômica para reeducação na área genômica e como aplicá-la.

Além disso, pesquisas indicam que testes farmacogenômicos seriam benéficos economicamente, o que justifica sua implementação. Mas, ainda é preciso conduzir mais estudos específicos sobre o Brasil e a América Latina, visto que a maioria deles é feito na Europa e América do Norte, onde o cenário socioeconômico é diferente de países latinos.

6. REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). **Lista completa de procedimentos - Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, 2023.** [s.l.: s.n.]. Disponível em: <<https://www.gov.br/ans/pt-br/assuntos/consumidor/o-que-o-seu-plano-de-saude-deve-cobrir-1/o-que-e-o-rol-de-procedimentos-e-evento-em-saude>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- ALMEIDA, B. C. et al. Perception and knowledge of pharmacogenetics among Brazilian psychiatrists. **Psychiatry Research**, v. 306, 1 dez. 2021.
- BOUSMAN, C. A. et al. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacogenomics**, v. 20, n. 1, p. 37–47, jan. 2019.
- BOUSMAN, C. A. et al. **Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry.** **Pharmacopsychiatry** Georg Thieme Verlag, , 1 jan. 2021.
- BOUSMAN, C. A. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. **Clinical Pharmacology & Therapeutics - Accepted Author Manuscript**, 2023.
- BRASIL. LEI No 14.454, DE 21 DE SETEMBRO DE 2022. Altera a Lei nº 9.656, de 3 de junho de 1998, que dispõe sobre os planos privados de assistência à saúde, para estabelecer critérios que permitam a cobertura de exames ou tratamentos de saúde que não estão incluídos no rol de procedimentos e eventos em saúde suplementar. . 21 set. 2022.
- BROWN, L. C. et al. Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 112, n. 6, p. 1303–1317, 1 dez. 2022.
- CONECTGENE. **FarmaGen - Testes genéticos, 2020.** Disponível em: <<https://conectgene.com/farmagen/>>. Acesso em: 13 abr. 2023.
- CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA (CFF). **Vendas de medicamentos para depressão aumentaram 13% este ano. 2021.** Disponível em: <<https://www.cff.org.br/noticia.php?id=6428&titulo=Vendas+de+medicamentos+para+depresso+aumentaram+13+este+ano>>. Acesso em: 24 jan. 2023.
- CORDIS - EUROPEAN COMISSION. **Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): Making actionable pharmacogenomic data and effective treatment optimization accessible to every European citizen, 2022.** Disponível em: <<https://cordis.europa.eu/project/id/668353>>. Acesso em: 16 mar. 2023.
- CPIC. **Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium .** Disponível em: <<https://cpicpgx.org/>>. Acesso em: 19 jan. 2023.

DASA GENÔMICA. **PharmOne - Painel Farmacogenético Completo, 2023.** Disponível em: <<https://www.dasagenomica.com/exames/pharmone-painel-farmacogenetico-completo/>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

DE ALBUQUERQUE BRITO, V. C. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Servicos de Saude**, v. 31, n. Special issue 1, 2022.

EUROPEAN COMISSION. **Personalised medicine - Definition, 2023.** Disponível em: <https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/personalised-medicine_en>. Acesso em: 4 abr. 2023.

FDA. **Table of Pharmacogenetic Associations, 2022.** Disponível em: <<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>>. Acesso em: 7 mar. 2023.

FDA. **CELEXA - FDA Approved Drug, 2023.** Disponível em: <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=020822>>. Acesso em: 18 abr. 2023.

FERRARI ET AL. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 2, p. 137–150, 1 fev. 2022.

FIOCRUZ. **Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) – ICICT, 2021.** Disponível em: <<https://www.pns.icict.fiocruz.br/>>. Acesso em: 24 jan. 2023.

FLEURY GENÔMICA. **Painel Farmacogenômico - Fleury, 2021.** Disponível em: <<https://www.fleurygenomica.com.br/exames/painel-farmacogenomico/>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

FONTES, S. Venda de remédio genérico para depressão salta 56% na pandemia. **Valor Economico Globo**, 6 jun. 2022.

GEDDES, J. R.; ANDREASEN, N. C.; GOODWIN, G. **New Oxford Textbook of Psychiatry**. 3. ed. [s.l.] Oxford University Press , 2020.

GNTECH. **Testes Farmacogenéticos - Saúde Mental, 2023.** Disponível em: <<https://gnitech.med.br/nossos-exames/testes-farmacogeneticos/saude-mental.html>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia - A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia.** 2^a edição ed. [s.l.] Guanabara Koogan, 2009.

GREDEN, J. F. et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. **Journal of Psychiatric Research**, v. 111, p. 59–67, 1 abr. 2019.

HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Perfil Farmacogenetico - Vários Materiais, 2020. Disponível em: <<https://www.einstein.br/exames/info/#!5528>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde – PNS, 2022. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns>>. Acesso em: 24 jan. 2023.

INSTITUTO DE SAÚDE. Avaliação de Tecnologias em Saúde - ATS, 2023. Disponível em: <<http://www.saude.sp.gov.br/instituto-de-saude/homepage/acesso-rapido/avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats/avaliacao-de-tecnologias-em-saude-ats>>. Acesso em: 13 abr. 2023.

KARAMPERIS, K. et al. Economic evaluation in psychiatric pharmacogenomics: a systematic review. **Pharmacogenomics Journal**, v. 21, n. 4, p. 533–541, 1 ago. 2021.

KASTRINOS, A. et al. PGx in psychiatry: Patients' knowledge, interest, and uncertainty management preferences in the context of pharmacogenomic testing. **Patient Education and Counseling**, v. 104, n. 4, p. 732–738, 1 abr. 2021.

KIM, V. et al. Brazilian cohort and genes encoding for drug-metabolizing enzymes and drug transporters. **Pharmacogenomics**, v. 21, n. 9, p. 575–586, 1 jun. 2020.

KOOPMANS, A. B. et al. Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 1, 1 jun. 2021.

MAGARBEH, L. et al. ABCB1 Gene Variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis Including Results from the CAN-BIND-1 Study. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**, 2023.

MILOSAVLJEVIĆ, F. et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 3, p. 270–280, 1 mar. 2021.

MURPHY, L. E. et al. **Gene-drug pairings for antidepressants and antipsychotics: level of evidence and clinical application.** **Molecular Psychiatry** Springer Nature, , 1 jan. 2021.

PHARMGKB. **Pharmacogenomics Knowledge Base** . Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org>>. Acesso em: 19 jan. 2023a.

PHARMGKB. **DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group**. Disponível em: <[https://www.pharmgkb.org/page/dpwg#:~:text=The%20DPWG%20is%20multidisciplinary%20and,based%20therapeutic%20\(dose\)%20recommendations](https://www.pharmgkb.org/page/dpwg#:~:text=The%20DPWG%20is%20multidisciplinary%20and,based%20therapeutic%20(dose)%20recommendations)>. Acesso em: 19 jan. 2023b.

PIRMOHAMED, M. Pharmacogenomics: current status and future perspectives. **Nature Reviews Genetics**, 2023.

ROSENBLAT, J. D.; LEE, Y.; MCINTYRE, R. S. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 241, p. 484–491, 1 dez. 2018.

SANTOMAURO, D. F. et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 6 nov. 2021.

SWEN, J. J. et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. **The Lancet**, v. 401, p. 347, 2023.

THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT. **Medicina personalizada na América Latina Universalizando a promessa de inovação, 2020**. [s.l.: s.n.].

TORRES-LOUREIRO, S. et al. Pharmacogenetics research in Brazil: a systematic review. **Pharmacogenomics**, v. 23, n. 4, p. 263–275, 1 mar. 2022.

TUTEJA, S. et al. Multisite evaluation of institutional processes and implementation determinants for pharmacogenetic testing to guide antidepressant therapy. **Clinical and Translational Science**, v. 15, n. 2, p. 371–383, 1 fev. 2022.

VIGILÂNCIA DE FATORES DE RISCO E PROTEÇÃO PARA DOENÇAS CRÔNICAS POR INQUÉRITO TELEFÔNICO (VIGITEL). **Vigilânci Brasil 2021 - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças Crônicas por inquérito telefônico - Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção Para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados Brasileiros e no Distrito Federal em 2021**. Brasília, DF: MINISTÉRIO DA SAÚDE- Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Comprehensive Mental Health Action Plan 2013-2030**. Genebra: World Health Organization, 2021.

São Paulo, 13 de Maio de 2023.

Rafaela Cerdeira



Data e assinatura do aluno (a)

Data e assinatura do orientador (a)