

# **Influência da farmacogenética na efetividade e segurança de antidepressivos e antipsicóticos no Brasil: uma revisão sistemática com meta-análise**

**Marina Celis Teixeira**

**Luiz Gustavo dos Santos Lima**

**Professora Dra. Patricia Melo Aguiar**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo

[marinacelis@usp.br](mailto:marinacelis@usp.br) / [aguiar.pm@usp.br](mailto:aguiar.pm@usp.br)

## **Objetivos**

A farmacogenética investiga como variantes genéticas afetam a resposta terapêutica a medicamentos, contribuindo assim para a heterogeneidade de reações, as quais podem ser atribuídas a diversos fatores, a exemplo da velocidade de metabolização do fármaco, que é influenciada por variantes genéticas em enzimas, como as enzimas do citocromo P450 (CYP). Os indivíduos podem ser classificados em metabolizadores lentos, intermediários, normais, rápidos ou ultrarrápidos<sup>[1]</sup>; tal diversidade interindividual acarreta maior ou menor efeito do fármaco, bem como maior ou menor propensão a efeitos adversos.

Evidências sugerem que o conhecimento prévio do painel genético de farmacogenes do paciente, visando uma prescrição de medicamentos orientada, é mais clinicamente relevante e custo-efetiva<sup>[2]</sup>.

Nosso estudo objetivou realizar uma revisão sistemática para avaliar e sintetizar evidências sobre as associações entre variantes genéticas e resposta ao tratamento com antidepressivos e antipsicóticos na população brasileira.

## **Métodos e Procedimentos**

Uma revisão sistemática foi realizada seguindo as recomendações de reporte da declaração PRISMA<sup>[3]</sup> e MOOSE<sup>[4]</sup>. Uma busca abrangente na literatura foi realizada no Medline (via PubMed), Embase e BVS/Bireme; ainda, realizou-se uma busca complementar no Google Scholar (primeiros 100 registros). Rastreou-se artigos publicados até setembro de 2024, com uma estratégia de busca que incluiu combinações de termos relacionados a transtornos psiquiátricos, farmacogenética e população brasileira. Foram incluídos estudos observacionais, conduzidos no Brasil, que avaliaram a influência da farmacogenética na resposta ao tratamento de pacientes adultos em uso de antidepressivos ou antipsicóticos. Auxiliados pelo software Rayyan e após a exclusão de duplicatas, dois pesquisadores examinaram independentemente o título e resumo de todos os registros, visando a identificação de estudos potencialmente relevantes. Os artigos em texto integral foram obtidos e revisados para determinar se atendiam aos critérios de inclusão

pré-definidos. A avaliação da qualidade metodológica foi realizada por dois revisores independentes utilizando as ferramentas específicas do Joanna Briggs Institute (JBI)<sup>[5]</sup> correspondentes a cada tipo de estudo incluído.

## Resultados

Foram incluídos 19 estudos nesta revisão, dos quais apenas 4 atenderam totalmente às recomendações da ferramenta JBI. As limitações metodológicas envolviam, majoritariamente, comparabilidade, qualidade dos dados e controle de confusão.

Para a Doença de Alzheimer, houve melhora do ADL (Index of Independence in Activities of Daily Living) e redução da sobrecarga do cuidador com o uso de inibidores de colinesterase; a Memantina associou-se à piora nos escores da SMMSE (Severe Mini-Mental State Examination). Já para o Transtorno Afetivo Bipolar, o alelo A do GAD1 sugeriu menor resposta terapêutica; para o Lítio, a relação Glu/GABA foi menor. Na cessação do tabagismo a monoterapia com Bupropiona associou-se ao sucesso para o genótipo AA selvagem de CYP2B6 (rs2279343).

Para o Transtorno Obsessivo Compulsivo, houve interações significativas para HTR1B (G861C), sugerindo associação do alelo T de HTR2A (C516T) com melhor resposta terapêutica, embora limitações tenham sido identificadas. Já para o Transtorno Depressivo Maior, metabolizadores normais e intermediários obtiveram remissão com Escitalopram, enquanto ultrarápidos só responderam com combinação à Mirtazapina ou Bupropiona; o genótipo CYP2C19\*17 CC associou-se à maior satisfação com a saúde.

Para a Esquizofrenia, investigaram polimorfismos em genes como CYP2C19, DRD1, DRD2, DRD3, ANKK1 e CYP1A2, identificando associações como resposta à Clozapina, convulsões e síndrome metabólica; um GWAS indicou maior risco poligênico para refratariedade. Em pacientes psiquiátricos com morte súbita, identificou-se variante MYBPC3

ligada à cardiomiopatia, genótipo \*\*CYP2C19\*2 associado a maior risco cardiovascular com antidepressivos e \*\*CYP3A53/3 em dois casos, com impacto incerto em antipsicóticos.

## Conclusões

Visto o exposto, pode-se afirmar que mais estudos precisam ser realizados a fim de conferir maior robustez às descobertas e expandir o conhecimento acerca do perfil farmacogenético da população brasileira, visando maior efetividade e segurança no manejo clínico de doenças psiquiátricas.

## Referências

- [1] Oni-Orisan A, Tuteja S, Hoffecker G, Smith DM, Castrichini M, Crews KR, Murphy WA, Nguyen NHK, Huang Y, Lteif C, Friede KA, Tantisira K, Aminkeng F, Voora D, Cavallari LH, Whirl-Carrillo M, Duarte JD, Luzum JA; Pharmacogenomics Global Research Network (PGRN) Publications Committee. An Introductory Tutorial on Cardiovascular Pharmacogenetics for Healthcare Providers. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 114, 275-287. 2023. doi: 10.1002/cpt.2957.
- [2] Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: *an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study*. The Lancet. 401(10374):347-356. 2023.
- [3] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: *an updated guideline for reporting systematic reviews*. BMJ. 372:n71. 2021. doi: 10.1136/bmj.n71.
- [4] Brooke BS, Schwartz TA, Pawlik TM. MOOSE Reporting Guidelines for Meta-analyses of Observational Studies. JAMA Surg. 2021;156(8):787-788. doi:10.1001/jamasurg.2021.0522
- [5] Joanna Briggs Institute. Critical Appraisal Tools. 2017. Disponível em: <<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>>.