



**UNIVAG – CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VÁRZEA GRANDE  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Luiza Coimbra Leal de Azevedo  
Nathalia de Lima Santos

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR:  
ASPECTOS FARMACOGENÉTICOS**

Várzea Grande/MT  
2020

**Luiza Coimbra Leal de Azevedo  
Nathalia de Lima Santos**

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR:  
ASPECTOS FARMACOGENÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso do curso de Farmácia do UNIVAG – Centro Universitário, como requisito parcial para a obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Várzea Grande/MT  
2020

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: ASPECTOS FARMACOGENÉTICOS

Luiza Coimbra Leal de Azevedo<sup>1</sup>

Nathalia de Lima Santos<sup>1</sup>

Suellen Iara Guirra Rosa<sup>2</sup>

Dayane Ávila Fernandes<sup>3</sup>

- 1- Graduandos do curso de Farmácia do UNIVAG.
- 2- Farmacêutica Doutora do Departamento de Ciências Básicas de Saúde - UFMT.  
Docente do curso de Farmácia do UNIVAG.
- 3- Bióloga Doutora em Agricultura Tropical – UFMT.  
Docente do curso de Farmácia do UNIVAG.

## RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) tem como principal método de tratamento a farmacoterapia com antidepressivos que atuam no sistema nervoso central. Os efeitos terapêuticos e adversos desses medicamentos são resultado dos processos de farmacocinética e farmacodinâmica que sofrem grande influências dos diferentes genes responsáveis pela metabolização. Estes genes são o foco do estudo da farmacogenética, que tem como objetivo maior identificar os biomarcadores genéticos responsáveis pela interação dos fármacos com cada indivíduo. Sendo assim o intuito desse trabalho é relatar como a farmacogenética pode auxiliar na escolha da melhor farmacoterapia para o tratamento individualizado. O farmacêutico tem papel imprescindível nessa área, pois pode implementar através do seu conhecimento os regimes de medicação como interação, dispensação e gestão. Para isso foi utilizado como método a revisão bibliográfica que consistiu em elencar livros e artigos retirados de bancos de dados, fazendo uma busca coordenada em estudos de janeiro de 2010 a julho de 2020. Que comprovem a relação entre os genes e os efeitos adversos apresentados no transtorno depressivo maior.

**Palavras-chave:** Fatores Genéticos. Depressão. Biomarcadores Genéticos.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	5
2 OBJETIVO GERAL.....	7
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	7
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	8
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	17
6 REFERÊNCIAS .....	18

## INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença grave que abrange o mundo todo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a doença está entre as principais causas de morte e incapacitação em diversos países. O TDM pode estar relacionado aos aspectos referentes à neurobiologia, genética e também fatores ambientais, e geralmente está acompanhada de sintomas como agitação e ansiedade. É considerada uma doença psiquiátrica extremamente comum, sendo assim, seu tratamento tem ampla variedade de fármacos (PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN,2018; RANG E DALE,2016).

O tratamento farmacológico é feito através dos antidepressivos e os mais utilizados são pertencentes as classes dos psicofármacos, drogas que tem seu mecanismo de ação no sistema nervoso central. A fisiopatologia da depressão ainda não é muito clara, e é dividida em níveis: leve, moderada e grave. No primeiro estágio a farmacoterapia não é indicada como a primeira linha de tratamento, utilizando-se outras vertentes como terapias cognitivas, comportamental e a psicoterapia interpessoal. Nos casos em que o transtorno já está em um nível mais avançado como moderado a grave, aplica-se a farmacoterapia, mesmo não tendo uma eficácia exata do tratamento, visto que os pacientes podem não aderir a essa terapêutica devido aos efeitos adversos, tolerabilidade do paciente e a ação farmacocinética. O tratamento farmacológico antidepressivo inclui: Inibidores de monoamina-oxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação da Noradrenalina e Dopamina (IRND), inibidores da recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) e os antidepressivos atípicos (AA)(PATEL, 2018; NEVES, 2015).

Apesar da variedade de fármacos para o tratamento do TDM, estima-se que cerca de 60% dos pacientes respondem parcialmente aos antidepressivos, enquanto 30% não apresentam resposta. Além disso, 50% da eficácia dos antidepressivos relaciona-se aos fatores genéticos. De fato, estudos demonstram que 20% a 90% da variabilidade na biodisponibilidade do fármaco e de seus efeitos tem como causa a genética. O medicamento uma vez administrado passa pelos processos de farmacocinética e farmacodinâmica tendo estes, envolvimento com variações

genéticas clinicamente significativas, capazes de influenciar a resposta terapêutica (CRISAFULLI et al., 2011; PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN, 2018).

Neste cenário, a farmacogenética torna-se fundamental, tendo como objetivo detectar variabilidades genéticas entre os pacientes que influenciam na eficácia e segurança do tratamento, estabelecendo a terapêutica individualizada como método promissor, garantindo a redução de riscos relacionados aos efeitos adversos, melhor adesão ao medicamento e determinar o tratamento farmacológico eficaz, evitando uso do método de tentativa erro (BRITO,2015).

O principal foco dessa ciência é associar os marcadores genéticos como os polimorfismos de uma única base (*single nucleotide polymorphisms- SNPs*), inserções, deleções e repetições de microsátélites à características fenotípicas de resposta aos fármacos, tendo como alvo de estudo os genes que codificam as enzimas que atuam na absorção, metabolização e excreção dos medicamentos e também a interação dos mesmos com os receptores. Esses polimorfismos são os responsáveis pela classificação dos 4 grupos de indivíduos que apresentam diferentes fenótipos: os metabolizadores lentos que são aqueles que não obtêm efeitos terapêuticos e alto índice de efeitos adversos; intermediários que tem seus efeitos positivos e negativos na mesma proporção; extensivos que possuem seu metabolismo adequado; e os metabolizadores ultrarrápidos que não possuem nenhum tipo de efeito (PATEL,2018).

Os principais biomarcadores utilizados no metabolismo dos medicamentos antidepressivos incluem as enzimas do citocromo P450 (CYPs), mais especificamente os genes CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, genes da família CYP3A, CYP2B6 e CYP1A2. Isso se deve ao fato de que 75% do metabolismo de fase 1 dos fármacos mais vendidos no mercado (não só antidepressivos), é realizado pela superfamília das CYPs. As CYPs são capazes de metabolizar um único complexo em diferentes posições devido ao seu grande sítio de ligação com os substratos, podendo também esse complexo ser metabolizado por mais de uma CYP(PRADO,2016).

Por essa ciência estar diretamente relacionada aos medicamentos, o profissional farmacêutico tem um papel muito importante, tendo capacidade distinta para sugerir e fazer correta interpretação dos testes genéticos, avaliando o impacto em relação aos efeitos farmacológicos e adversos em um determinado indivíduo (VIEGAS,2019).

## **OBJETIVO GERAL**

Desse modo o intuito desse trabalho é relatar como a farmacogenética pode auxiliar na escolha da melhor farmacoterapia para o tratamento individualizado.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

A pesquisa foi desenvolvida utilizando-se dados secundários obtidos através de revisão bibliográfica, que demonstraram evidências e estudos sobre a farmacogenética e sua relação direta com o Transtorno Depressivo Maior (TDM). As bases de dados foram livros, PUBMED, Google Acadêmico e SCIELO. A revisão bibliográfica tem como base: utilização de vocábulos em língua inglesa portuguesa e espanhola, busca sistematizada e hierarquizada e emprego de operadores booleanos específicos da base de dados.

Através de busca sistematizada e hierarquizada, foram selecionados estudos de janeiro de 2010 a julho de 2020 que apresentaram evidências sobre a relação do perfil genético do paciente com os efeitos terapêuticos e adversos dos medicamentos utilizados no tratamento do TDM, e o papel do farmacêutico dentro dessa área na língua portuguesa, inglesa e espanhola.

Os critérios de inclusão para realizar a pesquisa foram selecionar livros e artigos acadêmicos, sendo em língua portuguesa, inglesa e espanhola. Esses estudos devem ter sido publicados de janeiro 2010 a julho 2020 e devem ser relacionados com o tema central pré-definido, sendo todos os artigos de domínio público. Já os critérios de exclusão incluem estudos não relacionados ao tema central, publicação em línguas que não sejam o português, inglês e espanhol ou fora da data estabelecida para inclusão e artigos encontrados fora das bases de dados.

Para realizar a revisão bibliográfica foram utilizados termos relacionados ao tema central, como por exemplo: Farmacogenética, Transtorno Depressivo Maior, Biomarcadores genéticos e Efeitos adversos na depressão.

As etapas de seleção de artigos e livros incluíram a escolha das bases de dados que foram utilizadas, definição dos termos, leitura do título e quando presente resumo. Todos que ficaram dentro dos critérios de inclusão e exclusão foram posteriormente lidos inteiramente sendo livro (ou capítulo específico) e artigo completo.

Os livros e artigos selecionados foram analisados para constatar se existem dados relevantes que podem evidenciar a relação da farmacogenética aos efeitos terapêuticos e adversos dos medicamentos no tratamento do TDM.

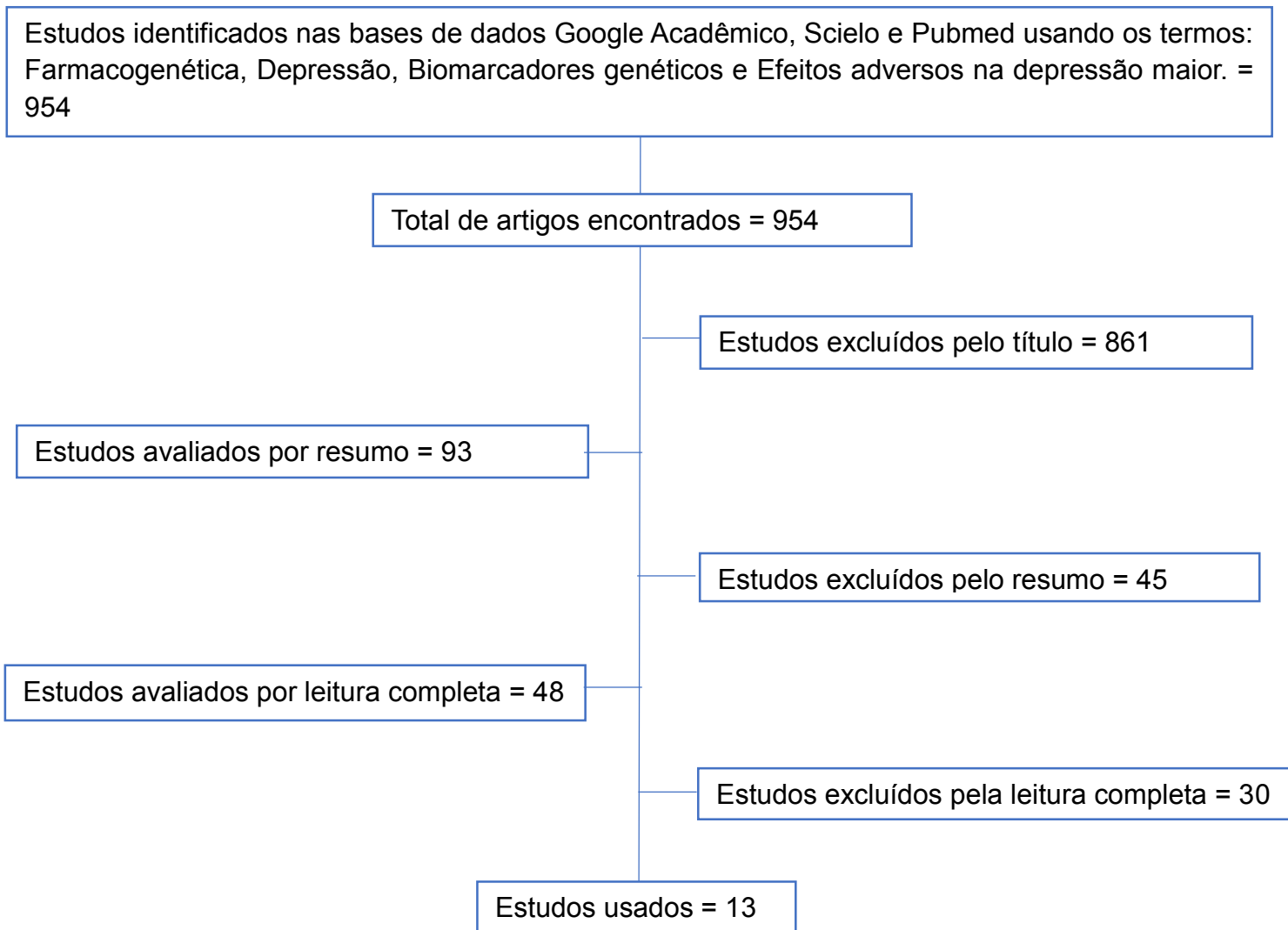
Os estudos utilizados na realização da revisão bibliográfica estão disponibilizados de forma esquematizada contendo nome do autor, título, data de publicação e os principais resultados.

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 510, de 07 de abril de 2016.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em relação aos trabalhos encontrados inicialmente foram obtidos 954 artigos. Após a análise dos títulos, 93 foram selecionados. Posteriormente foi feita a leitura dos resumos e 48 foram escolhidos para a leitura na íntegra, por último foram avaliados de acordo com o conteúdo que continham, identificando conceitos e aspectos relevantes para a elaboração deste estudo. (**Figura 1**)

**Figura 1:** Fluxograma para a seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.



Além dos trabalhos selecionados nas bases de dados com vínculo acadêmico, foram utilizados dois livros para a realização dessa revisão bibliográfica, sendo um selecionado por abordar os medicamentos antidepressivos e outro por abranger a farmacogenética na psiquiatria como descritos juntos com os artigos segundo o **quadro 1**.

**Quadro 1:** Trabalhos publicados relativos ao estudo dos aspectos farmacogenéticos no tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior utilizados nessa revisão bibliográfica.

<b>AUTORES / ANO</b>	<b>TÍTULO DA PESQUISA</b>	<b>RESULTADOS PRINCIPAIS</b>
<b>PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN, 2018</b>	Farmacogenética na Psiquiatria	Relação dos fármacos antidepressivos com as CYPs
<b>RANG E DALE, 2016</b>	Farmacologia	Classificação dos antidepressivos
<b>PATEL, 2015</b>	Farmacogenômica da Depressão	Identificação dos perfis metabólicos
<b>NEVES, 2015</b>	Tratamento farmacológico da depressão	Farmacoterapia da Depressão
<b>CRISAFULLI, 2015</b>	Fronteiras em farmacologia	Farmacogenética
<b>BRITO, 2015</b>	A farmacogenética e a medicina personalizada.	A importância da farmacogenética
<b>PRADO, 2016</b>	. Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT	Biomarcadores dos antidepressivos
<b>VIEGAS, 2019</b>	O papel do farmacêutico na farmacogenômica	A importância do farmacêutico na farmacogenética

<b>HIRANO,2011</b>	FARMACOGENÉTICA: Fundamentos e Aplicações	O que são os polimorfismos
<b>STERN, 2018</b>	Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders	Relação dos efeitos adversos com os medicamentos
<b>MACIEL,2018</b>	Estimativa de economia de custos de testes farmacogenéticos para depressão em ambientes clínicos do mundo real	Custos Farmacogenéticos
<b>PEDRO, 2013</b>	Guiding hypertension treatment with pharmacogenomics: the role of the community pharmacist	Tipos de metabolizadores existentes
<b>BRITO,2015</b>	Farmacogenética em psiquiatria: influência dos polimorfismos CYP1A2*1F e CYP2C19 *17 na refratariedade ao tratamento à clozapina e ao escitalopram	Relação da CYP1A2 e CYP2C19 com os antidepressivos
<b>HICKS,2015</b>	Clinical pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing selective serotonin reuptake inhibitors	Relação da CYP2D6 e CYP2C19 com os antidepressivos
<b>SANTOS,2017</b>	A aplicação da farmacogenética em contexto de farmácia hospitalar	Farmacogenética e grupos de saúde

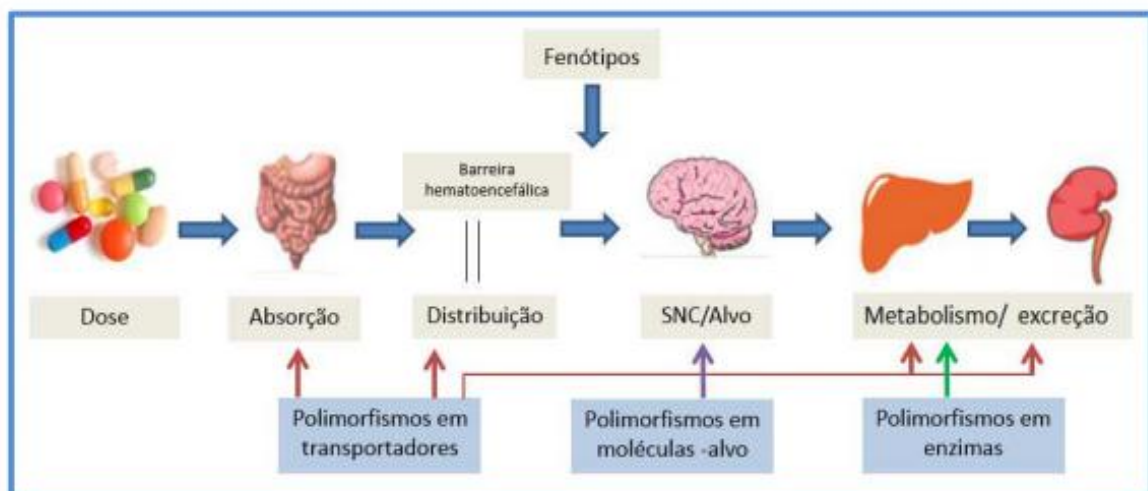
Através dos artigos e livros selecionados citados no quadro acima foi possível realizar esse trabalho, elucidando conceitos importantes da farmacogenética, como os polimorfismos e biomarcadores genéticos e apresentar diferentes estudos que

relatam a relação dessas alterações gênicas com a resposta ao tratamento farmacológico para o TDM.

Um dos principais pontos que devem ser conceituados para melhor compreensão do assunto são os polimorfismos que se caracterizam por serem diversidades gênicas presentes em mais que 1% da população, surgindo a partir de deleções, substituições e inserções no nucleotídeo. O polimorfismo mais comum é o de base única conhecido como *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) caracterizados por alterações em apenas um nucleotídeo ou substituição de uma base por outra (HIRANO,2011).

É possível estabelecer que os genes tem grande associação na variação da depuração do medicamento e na resposta terapêutica, pois são responsáveis por codificar enzimas metabolizadoras em transportadores e receptores celulares. Devido a isso existe uma grande diferença nos resultados farmacoterapêuticos em diferentes indivíduos, podendo o medicamento ser eficaz ou ineficaz, assim como bem tolerados ou tóxicos dependendo do organismo. Esses efeitos são resultados de três fases muito importantes e que sofrem interferência de fatores diversos: farmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica, tendo a família do citocromo P450 grande influência nas duas últimas como apresentado na **figura 2** (PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN,2018).

**Figura 2:** Relação da farmacogenética e farmacodinâmica com os polimorfismos.



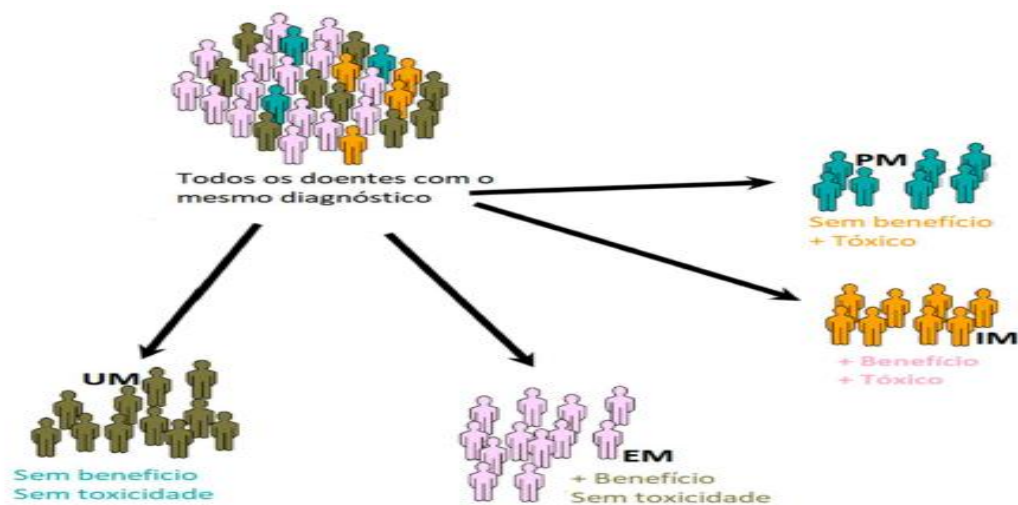
Fonte: (PRADO, Carolina Martins do. **Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo).

Em meio a tantos medicamentos utilizados para o tratamento do TDM, já se compreende a dificuldade existente em encontrar o fármaco que tenha eficácia. Cada droga leva consigo uma extensa lista de efeitos colaterais, ou seja, quando se prescreve um medicamento inadequado o paciente não sofre apenas com a falta de efeito terapêutico, mas sim com os efeitos colaterais que podem atingir outros sistemas, causando problemas até mesmo irreversíveis (STERN et al, 2018).

Esses efeitos adversos além de serem acarretados pela variabilidade genética de um indivíduo para o outro, também são consequência do método tentativa erro, principal utilizado pelos médicos para selecionar o medicamento, que leva a desistência do paciente já no período de latência do fármaco (MACIEL,2018).

As dosagens de um fármaco se relacionam diretamente com os quatro diferentes tipos de metabolismo existentes representados na figura abaixo (**figura 3**), sofrendo grande interferência dos polimorfismos, já que são diferenciados pela presença ou alteração de alelos determinantes. Os metabolizadores lentos (PMs) apresentam dois alelos inativos; os intermediários (IMs) apresentam uma alteração em um de seus alelos; os metabolizadores rápidos (EMs) ou extensivos apresentam alelos normais, ou seja, sem nenhum polimorfismo e os metabolizadores ultrarrápidos (UMs) apresentam um dos alelos duplicados (PATEL,2018).

**Figura 3:** Representação da diversidade na resposta no tratamento medicamentoso devido aos diferentes fenótipos existentes.



Fonte: (PATEL, Sarah Marques da Silva. Farmacogenômica da depressão. 2018. Tese de Doutorado).

No quadro abaixo (**Quadro 2**) está descrito um esquema de ajuste de dosagem para um fármaco com a dose usual de 2 comprimidos, seguindo o perfil metabólico do paciente que utilizará o medicamento, levando em consideração melhor efeito terapêutico e redução máxima possível dos efeitos adversos.

**Quadro 2:** Relação dos perfis metabólicos com a dosagem dos medicamentos.

	<b>METABOLIZADOR</b>	<b>EFEITO</b>	<b>AJUSTE DE DOSAGEM</b>
<b>DOSE USUAL = 2 COMPRIMIDOS</b>	<b>Lento:</b> a dose inicial deve ser diminuída e sua ação monitorada com maior frequência	Aumento do risco de efeitos colaterais	1 comprimido
	<b>Intermediário:</b> a dosagem deve ser parcialmente menor que a usual e os intervalos entre as doses devem ser maiores	Efeito Ajustado	1 comprimido e ½
	<b>Normal:</b> as doses apropriadas geralmente são usadas	Eficaz	2 comprimidos
	<b>Ultra rápidos:</b> altas doses são necessárias pois o processo é mais rápido desde a transição até a forma ativa do medicamento	Ineficaz	3 comprimidos

Fonte: PEDRO, Ana Luísa Lourenço da Silva et al. Guiding hypertension treatment with pharmacogenomics: the role of the community pharmacist. 2013. Dissertação de Mestrado).

Esses quatro perfis metabólicos foram estabelecidos através da relação das CYPs e seus polimorfismos com os processos de farmacodinâmica e farmacocinética de um fármaco. De acordo com Prado (2016), a família das CYPs é responsável pelo metabolismo de fase 1 de aproximadamente 200 dos fármacos encontrados no mercado. 10 % desses fármacos são metabolizados pela CYP2C19, 17% pela CYP2D6 e CYP2C9, 37% pela CYP3A4/5, 9% através da CYP1A2, 6% pela CYP2C8 e 4% pela CYP2B6.

É possível destacar na família do Citocromo P450, 3 grandes grupos: CYP2D6, CYP2C19 e CYP2C9, pois estão diretamente relacionados ao metabolismo dos principais antidepressivos utilizados no tratamento farmacológico. No quadro abaixo foram descritos estes antidepressivos e seus respectivos genes pertencentes às

CYPs responsáveis pela metabolização, podendo um mesmo fármaco ter relação com mais de uma CYP. (**Quadro 3**)

**Quadro 3:** Medicamentos antidepressivos e os genes responsáveis por suas metabolizações.

<b>MEDICAMENTOS</b>	<b>METABOLISMO</b>		
<b>ANTIDEPRESSIVOS</b>	<b>CYP2D6</b>	<b>CYP2C19</b>	<b>CYP2C9</b>
<b>Amitriptilina</b>	X	X	
<b>Clomipramina</b>	X	X	
<b>Desimipramina</b>	X		
<b>Imipramina</b>	X	X	
<b>Nortriptilina</b>	X	X	
<b>Citalopram</b>		X	
<b>Escitalopram</b>		X	
<b>Fluoxetina</b>	X	X	X
<b>Fluvoxamina</b>	X		
<b>Paroxetina</b>	X		
<b>Sertralina</b>		X	
<b>Venlafaxina</b>	X		

Fonte: (PRADO, Carolina Martins do. **Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2016).

A CYP2D6 é bastante diversificada com mais de 100 alelos encontrados, tendo sido esses estudados sob divisão de vários grupos como geográfico, racial, étnico e encontrou-se diferenças significativas na reiteração dos mesmos (HICKS et al,2015). Os estudos farmacoepidemiológicos que caracterizaram a metabolização de antidepressivos pela CYP2D6, confirmam a sua responsabilidade em determinar as variações do nível plasmático dos fármacos e seus metabólitos, e a associação da CYP2D6 com os efeitos adversos graves quando prescritos os ISRSs que dependem da mesma para serem metabolizados e podem ser correlacionados com seus fenótipos UMs ou PMs (PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN,2018).

Estudos realizados pelo Laika et al. 2009 com objetivo de identificar o impacto do CYP2D6 na resposta terapêutica e nos efeitos colaterais apresentados por pacientes psiquiátricos, concluíram que a genotipagem beneficia todos os pacientes que utilizam fármacos metabolizados pela CYP2D6. Constatou-se que estes pacientes tiveram um tempo de internação maior e um atraso na resposta terapêutica quando comparados a pacientes tratados com medicamentos que não utilizam nenhum substrato da CYP2D6. Foi possível estabelecer a diferença entre IMs e EMs, pois ambos tratados com doses máximas apresentaram respostas diferentes: IMs com maiores efeitos colaterais do que os EMs ou IMs tratados com outras medicações não metabolizados pela CYP2D6. Sendo assim não só PMs (devido aos efeitos colaterais) ou UMs (devido a falha terapêutica) mas, IMs e EMs são beneficiados pela genotipagem. (PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN,2018).

A CYP2C19 é responsável tanto pela metabolização dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) amitriptilina, imipramina e clomipramina de forma extensiva, quanto também pela metabolização primária dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) escitalopram e citalopram. O alelo CYP2C19 \*1 tipo selvagem, caracteriza os metabolizadores extensivos desse gene, já os \*2 e \*3 caracterizam os metabolizadores lentos, enquanto os portadores dos alelos polimórficos \*17 estão presentes nos metabolizadores ultrarrápidos. Em relação aos antidepressivos tricíclicos as concentrações séricas de amitriptilina/nortriptilina no estado estacionário foram maiores em portadores da CYP2C19 \*2 e \*3 em homozigose do que em paciente com genótipo tipo selvagem. Já os pacientes com alelo CYP2C19 \*17 tiveram baixa relação de amitriptilina/Nortriptilina comparados a CYP2C19 \*1. Quanto a metabolização do escitalopram, portadores homozigotos para CYP2C19 \*17 apresentaram concentrações séricas 42% menores quando comparados a CYP2C19 \*1 e pacientes homozigotos para alelos \*2 e \*3 a concentração foi 5,7 vezes mais elevada do que o tipo selvagem (BRITO,2015).

As CYP2C9 são encontradas principalmente no fígado e representa 20 % de todas as CYPs hepáticas, com cerca de 29 variações alélicas encontradas até o momento. As principais variações genéticas desse gene são os alelos \*2 e \*3 que representam consequências funcionais e efeitos adversos. Em relação a CYP2C9 \*2 foi encontrado uma variação em um SNP na posição 430 T/C que causa uma troca no aminoácido Arg144Cys diminuindo aproximadamente 20-30% da atividade

enzimática. Já na CYP2C9 \*3 a redução da atividade enzimática chega até 70%, causada também pela presença de um SNP no exón 7 o que leva a troca do aminoácido Ile359Leu (PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN,2018).

As CYP2C19 e CYP2D6 são muito avaliadas nos testes farmacogenéticos, onde se encontram as variações genéticas dos genes isolados com relevância para a metabolização do fármaco ou os receptores, podendo prever a resposta ao tratamento e orientar a medicação correta. Este teste tem como objetivo a melhor terapêutica individualizada de um medicamento psicotrópico específico, ganhando tempo, e não deixando o paciente a mercê de efeitos colaterais (HICKS,J. Kevin et al. 2015).

Por fim pode-se concluir que a farmacogenética é uma ciência muito complexa, e de grande relevância para a área clínica da saúde, sendo necessário ainda maior abrangência de pesquisas e investimentos para sua implementação. O farmacêutico que atuará nessa área deverá ter especialização segundo a ASHP (*American Society of Health-Systems Pharmacists*), pois deverá ter a capacidade e o discernimento para determinar a necessidade de realizar os testes genéticos, já que os mesmos envolvem questões éticas. Além disso, para que a farmacogenética se torne realmente usual na área clínica, principalmente hospitalar, é fundamental que haja uma relação interdisciplinar entres os profissionais da saúde, além de uma relação estreita com o paciente, que também deverá entender sobre a importância desses testes para o seu tratamento farmacológico (SANTOS,2017).

O farmacêutico tem total capacidade para recomendar, quando houver a necessidade, o paciente a fazer os testes genéticos para somar ao tratamento. Realizar a interpretação do teste podendo auxiliar o médico e sugerir a troca de classes ou quaisquer modificações que sejam necessárias. Não só isso, mas também pode utilizar desta área para educar outros profissionais de saúde e até mesmo os próprios pacientes sobre o auxílio da farmacogenética na terapia medicamentosa. Sendo assim o farmacêutico fundamental nessa área, por ter total embasamento no que se diz a fármacos e a genética (VIEGAS,2019).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante desta revisão foi possível evidenciar como a farmacogenética é uma ciência que vem ganhando força na prática clínica através dos testes genéticos já disponíveis até o momento. A família do citocromo P450 tem papel fundamental, pois estão diretamente relacionados a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, se tornando os principais alvos da farmacogenética. Os estudos encontrados relatam vários exemplos clínicos nos quais diferentes genes e seus polimorfismos podem influenciar na resposta terapêutica e até mesmo desencadear efeitos adversos em pacientes distintos, devido aos diferentes fenótipos metabolizadores. A farmacogenética é uma área muito promissora para o profissional farmacêutico, já que seu intuito é justamente proporcionar o melhor tratamento farmacológico para o paciente que sofre com o Transtorno Depressivo Maior ou qualquer outra doença, podendo associar-se assim à atribuições que já são desse profissional da saúde, como a atenção e o cuidado farmacêutico, além da farmácia clínica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRITO, Miguel. A farmacogenética e a medicina personalizada. **Saúde & Tecnologia**, p. 5-10, 2015.

BRITO, Rodrigo Bernini de et al. Farmacogenética em psiquiatria: influência dos polimorfismos CYP1A2\* 1F e CYP2C19\* 17 na refratariedade ao tratamento à clozapina e ao escitalopram. 2015.

CRISAFULLI, Concetta et al. Farmacogenética de antidepressivos. **Fronteiras em farmacologia** , v. 2, p. 6, 2011.

HICKS, J. Kevin et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 98, n. 2, p. 127-134, 2015.

HIRANO, Líria Queiroz Luz. FARMACOGENÉTICA: Fundamentos e Aplicações. Goiânia, 2011.

MACIEL, Alejandra et al. Estimativa de economia de custos de testes farmacogenéticos para depressão em ambientes clínicos do mundo real. **Doença neuropsiquiátrica e tratamento** , v. 14, p. 225, 2018

NEVES, António Luís Alexandre. **Tratamento farmacológico da depressão**. 2015. Tese de Doutorado.

PATEL, Sarah Marques da Silva. **Farmacogenómica da depressão**. 2018. Tese de Doutorado.

PEDRO, Ana Luísa Lourenço da Silva et al. Guiding hypertension treatment with pharmacogenomics: the role of the community pharmacist. 2013. Dissertação de Mestrado

PRADO, Carolina Martins do. **Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT.** Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2016.

PRADO, DIECKMANN, DIECKMANN. **Farmacogenética na Psiquiatria.** Doc, 1ª edição. Rio de Janeiro, 2018.

RANG E DALE. **Farmacologia.** Elsevier, 8ª edição. Rio de Janeiro, 2016.

SANTOS, Beatriz Gonçalves Quinta dos. **A aplicação da farmacogenética em contexto de farmácia hospitalar.** 2017. Tese de Doutorado.

STERN, Shani et al. Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. **Open biology**, v. 8, n. 5, p. 180031, 2018.

VIEGAS, Marta Rebelo. **O Papel do Farmacêutico na Farmacogenómica.** Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra, 2019.