ReGeo ISSN: 2177-3246

FARMACOGENÉTICA NA PERSONALIZAÇÃO DO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA

PHARMACOGENETICS IN THE PERSONALIZATION OF DEPRESSION TREATMENT: A SYSTEMATIC REVIEW

FARMACOGENÉTICA EN LA PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN: REVISIÓN SISTEMÁTICA

https://doi.org/10.56238/revgeov17n10-110

Data de submissão: 16/09/2026 **Data de publicação:** 16/10/2026

Andressa Adorno e Albuquerque
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: andressa.a.albuquerque@hotmail.com

Giulia Vicente Carneiro da Paixão
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: giuliapaixao94@gmail.com

Sophia Artiaga Gomes
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: sophiartiaga@gmail.com

Isabella Vicente da Paixão
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: isabellavpaixao@gmail.com

João Eduardo Gervásio Pereira
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiro (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: joaodeiro2@gmail.com

Ana Clara Ferreira Segato
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: segatoanaclara@gmail.com

Yasmim Vicente da Paixão
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido dos Santos (UNICEPLAC)
E-mail: yasmimpaixao1508@gmail.com

Jordana Barbosa Guimarães Carvalho
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: jordanabarbosa2002@gmail.com

Luiza Stábile de Oliveira
Graduanda em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás
E-mail: luizastabile36@gmail.com

Ronair Rosa Dias Filho
Graduado em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: ronairfilho@hotmail.com

Jaidan Rezende dos Santos Lopes
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES - TRINDADE)
E-mail: jaidanrezende@hotmail.com

Ana Julia Mota Clemente
Graduanda em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: clementeanajuliaa@gmail.com

João Cássio Rebouças Saldanha Filho
Graduado em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: joaocassio64@gmail.com

João Pedro de Godoy Pitaluga
Graduando em Medicina
Instituição: Centro Universitário de Mineiros (UNIFIMES -TRINDADE)
E-mail: jp7godoy@gmail.com

Paola Ochoa Michelon
Graduada em Medicina
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO)
E-mail: paola.michelon28@gmail.com

RESUMO
Introdução: O transtorno depressivo maior (TDM), comumente denominado como depressão, é o transtorno de humor mais comum na atualidade, recebendo o título de “doença da sociedade moderna”. Somado à gravidade dos sintomas, está o fato de ser altamente prevalente e incapacitante. Embora muito avanço tenha sido feito em diversas áreas, seu diagnóstico ainda é dificultado por muitos fatores. Dessa forma, na tentativa de melhorar a resposta ao tratamento, emerge a importância da farmacogenética, uma vez que ela visa combinar o perfil farmacológico da medicação ao perfil genético do paciente para otimizar a prescrição. Metodologia: Trata-se de revisão sistemática da literatura. A busca foi realizada nas bases de dados: PubMed e Periódicos CAPES. Para direcionar a

busca, foram utilizados os descritores farmacogenética ("*pharmacogenetics*"), depressão ("*depression*"), Brasil ("*Brazil*") e depressão resistente ao tratamento ("*treatment-resistant depression*"), mediante a associação com os operadores booleanos "AND", assim como foram aplicados os seguintes filtros: texto completo, nos últimos 10 anos (2014-2024) e humanos, selecionando, por fim, 34 artigos para esta revisão. Resultados: Dos 34 artigos selecionados, 15 objetivaram responder se os testes farmacogenéticos afetam a seleção de medicamentos antidepressivos e 12 tinha como foco a utilidade e aplicação clínica da farmacogenética, assim como seu custo-benefício. Os artigos remanescentes focavam, principalmente, nos medicamentos e genes mais estudados e com melhores resultados. Os testes farmacogenéticos têm potencial significativo para personalizar e melhorar o tratamento da depressão, especialmente, na taxa de remissão e redução de interações medicamentosas adversas. No entanto, a eficácia dos testes farmacogenéticos não é consistentemente significativa em todos os estudos, e seus benefícios podem depender das características individuais dos pacientes e da persistência dos efeitos a longo prazo. Estudos com diferentes profissionais revelam preocupações como conhecimento limitado, impacto no fluxo de trabalho e má interpretação dos resultados, mas também destacam a utilidade dos testes em pacientes com tratamentos anteriores sem sucesso. O uso de testes farmacogenéticos em pacientes com múltiplos fatores de risco pode prevenir interações medicamentosas perigosas e reduzir custos de medicamentos e hospitalizações, apesar do custo inicial elevado. No contexto brasileiro, a implementação no SUS enfrenta desafios financeiros e políticos. Conclusão: A farmacogenética tem potencial significativo para personalizar e melhorar o tratamento da depressão, mas ainda há barreiras significativas para sua implementação na prática clínica, sendo necessário a educação continuada dos profissionais de saúde e a elaboração de mais pesquisas que evidenciem a eficácia da adoção do perfil genético no tratamento da depressão.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior. Depressão. Farmacogenética.

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder (MDD), commonly referred to as depression, is currently the most prevalent mood disorder, often described as the "disease of modern society." Beyond the severity of its symptoms, it is highly prevalent and disabling. Despite significant progress in various fields, its diagnosis remains challenging due to several factors. In an effort to improve treatment response, pharmacogenetics has emerged as a key area, as it aims to align the pharmacological profile of a medication with a patient's genetic profile to optimize prescribing. Methodology: This is a systematic literature review. Searches were conducted using the PubMed and Periódicos CAPES databases. The search strategy employed the descriptors "pharmacogenetics," "depression," "Brazil," and "treatment-resistant depression," combined using the Boolean operator "AND." Filters were applied to include full-text articles published within the last 10 years (2014–2024) that focused on human subjects, resulting in the selection of 34 articles for this review. Results: Of the 34 selected articles, 15 aimed to determine whether pharmacogenetic testing influences the selection of antidepressant medications, while 12 focused on the clinical utility and application of pharmacogenetics, as well as its cost-effectiveness. The remaining articles primarily examined the most frequently studied medications and genes, as well as those yielding the best outcomes. Pharmacogenetic testing holds significant potential for personalizing and improving depression treatment, particularly by increasing remission rates and reducing adverse drug-drug interactions. However, the efficacy of such testing is not consistently significant across all studies, and its benefits may depend on individual patient characteristics and the long-term persistence of these effects. Studies involving various professionals reveal concerns such as limited knowledge, impact on workflow, and misinterpretation of results; however, they also highlight the utility of these tests for patients who have not responded to previous treatments. The use of pharmacogenetic testing in patients with multiple risk factors can help prevent dangerous drug-drug

interactions and reduce costs related to medications and hospitalizations, despite the high initial expense. In the Brazilian context, implementation within the Unified Health System (SUS) faces financial and political challenges. Conclusion: Pharmacogenetics holds significant potential for personalizing and improving the treatment of depression; however, substantial barriers to its implementation in clinical practice remain. Addressing these will require ongoing education for healthcare professionals, as well as further research to demonstrate the efficacy of incorporating genetic profiling into the treatment of depression.

Keywords: Major Depressive Disorder. Depression. Pharmacogenetics.

RESUMEN

Introducción: El trastorno depresivo mayor (TDM), comúnmente denominado depresión, es el trastorno del estado de ánimo más frecuente en la actualidad, recibiendo el calificativo de "enfermedad de la sociedad moderna". A la gravedad de sus síntomas se suma el hecho de que es altamente prevalente e incapacitante. Aunque se han logrado grandes avances en diversas áreas, su diagnóstico sigue viéndose dificultado por múltiples factores. Por ello, en un intento por mejorar la respuesta al tratamiento, cobra importancia la farmacogenética, la cual busca combinar el perfil farmacológico de la medicación con el perfil genético del paciente para optimizar la prescripción. Metodología: Se trata de una revisión sistemática de la literatura. La búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y Periódicos CAPES. Para orientar la búsqueda, se utilizaron los descriptores farmacogenética ("*pharmacogenetics*"), depresión ("*depression*"), Brasil ("*Brazil*") y depresión resistente al tratamiento ("*treatment-resistant depression*"), combinados mediante el operador booleano "AND". Asimismo, se aplicaron los siguientes filtros: texto completo, últimos 10 años (2014-2024) y seres humanos; finalmente, se seleccionaron 34 artículos para esta revisión. Resultados: De los 34 artículos seleccionados, 15 tuvieron como objetivo determinar si las pruebas farmacogenéticas influyen en la selección de medicamentos antidepresivos, mientras que 12 se centraron en la utilidad y aplicación clínica de la farmacogenética, así como en su relación costo-beneficio. Los artículos restantes se enfocaron, principalmente, en los fármacos y genes más estudiados y que presentaron mejores resultados. Las pruebas farmacogenéticas poseen un potencial significativo para personalizar y mejorar el tratamiento de la depresión, especialmente en lo que respecta a la tasa de remisión y a la reducción de interacciones medicamentosas adversas. No obstante, la eficacia de dichas pruebas no resulta consistentemente significativa en todos los estudios, y sus beneficios pueden depender de las características individuales de los pacientes, así como de la persistencia de los efectos a largo plazo. Estudios realizados con diversos profesionales revelan preocupaciones tales como un conocimiento limitado, el impacto en el flujo de trabajo y la mala interpretación de los resultados; no obstante, también destacan la utilidad de estas pruebas en pacientes que han recibido tratamientos previos sin éxito. El uso de pruebas farmacogenéticas en pacientes con múltiples factores de riesgo puede prevenir interacciones medicamentosas peligrosas y reducir los costos asociados a los medicamentos y a las hospitalizaciones, a pesar de su elevado costo inicial. En el contexto brasileño, su implementación en el SUS (Sistema Único de Salud) enfrenta desafíos financieros y políticos. Conclusión: La farmacogenética posee un potencial significativo para personalizar y mejorar el tratamiento de la depresión; sin embargo, aún existen barreras importantes para su implementación en la práctica clínica. Por ello, resulta necesaria la formación continua de los profesionales de la salud, así como la realización de más investigaciones que demuestren la eficacia de incorporar el perfil genético en el tratamiento de la depresión.

Palabras clave: Trastorno Depresivo Mayor. Depresión. Farmacogenética.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM), comumente denominado como depressão, é o transtorno de humor mais comum na atualidade, recebendo o título de “doença da sociedade moderna”. No entanto, a depressão não é uma doença recente, tendo registro que indiquem a sua existência desde a época do antigo testamento, na bíblia. Conhecida pelos sintomas descritos como: apatia, melancolia, irritabilidade, perda de interesse, tristeza, atraso motor ou agitação, ideias de morte, desolação e múltiplas queixas somáticas (insônia, fadiga, anorexia), é ainda nexo causal de grande parte dos suicídios e tentativas de suicídio (1,2).

Somado à gravidade dos sintomas, está o fato de ser altamente prevalente e incapacitante, associada à elevada morbidade, no mundo todo. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), 300 milhões de pessoas, no mundo, sofrem de depressão, sendo este, globalmente, o terceiro maior transtorno psiquiátrico incapacitante (1). No último mapeamento sobre a doença, realizado pela OMS, foi apontado que 5,8% da população brasileira sofre de depressão, o equivalente a 11,7 milhões de brasileiros, sendo o país da América Latina com maior população depressiva. Relevando os casos subdiagnosticados que não são contabilizados, o que elevaria ainda mais esses números (1).

Embora o TDM seja um dos mais estudados na atualidade e muito avanço tem sido feito em diversas áreas, seu diagnóstico ainda é dificultado por muitos fatores, como o preconceito com o transtorno que ainda é presente na sociedade, o que leva à recusa dos sintomas e à negação em procurar atendimento psiquiatra e psicológico (3). Além disso, a multiplicidade de sintomas e variedades de subtipos de depressão descobertos recentemente, muitas vezes dificultam a associação com a apresentação clássica da doença (1).

Outro dificultador, está na abordagem terapêutica atual que depende, principalmente, de medicamentos antidepressivos, com base na escolha, preferência e experiência do médico e psicoterapia. Associado ao fato de que a resposta a tais medicamentos é extremamente imprevisível e particular, ou seja, não há um tratamento que seja aplicável a todos os pacientes, levando a terapêuticas de longa duração e sem resultados para muitos pacientes. Tal fato associa-se: a piora do prognóstico, alterações adversas na função e morfologia cerebral, aumento da carga de efeitos colaterais, intensificação de outras doenças e custos médicos, elevação do risco de suicídio e consequências ocupacionais e financeiras adversas (4).

A metodologia adotada atualmente é baseada na prova terapêutica, uma prescrição por meio de tentativa e erro. Aproximadamente, metade dos pacientes com TDM moderado à grave não responde adequadamente ao primeiro medicamento. Cerca de 49% dos pacientes no primeiro episódio obtêm resposta e 37% alcançam remissão após a primeira linha de tratamento (5), o que leva, em grande parte

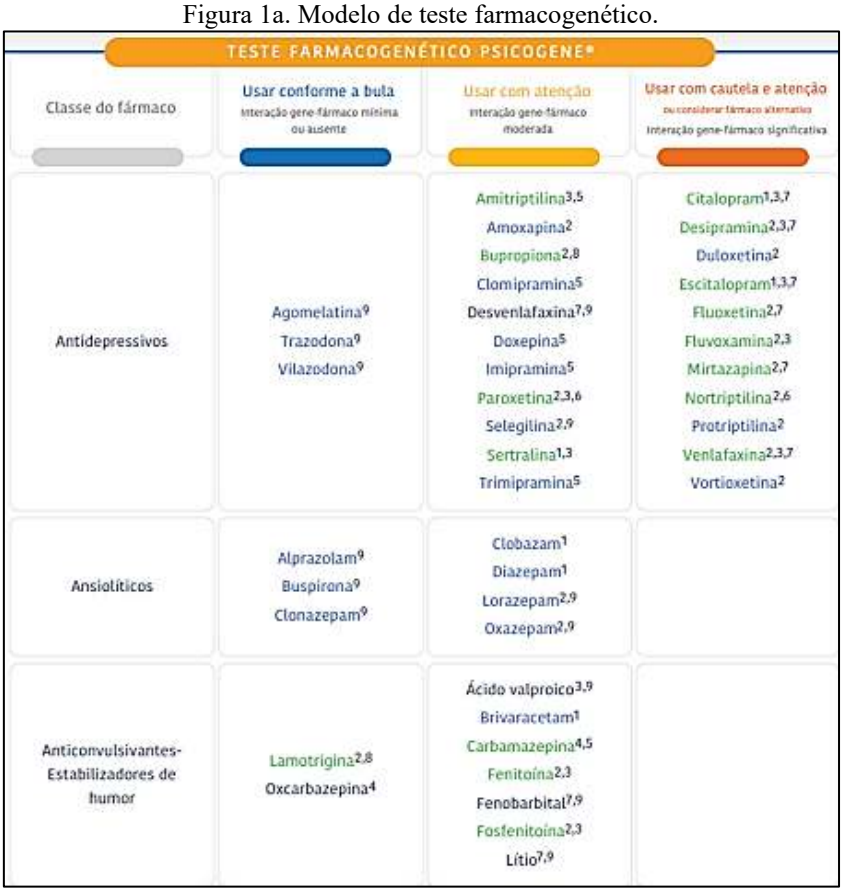
dos casos, ao abandono do tratamento e consequente piora do quadro. Dessa forma, na tentativa de melhorar a resposta ao tratamento, emerge a importância da farmacogenética, uma vez que ela visa combinar o perfil farmacológico da medicação ao perfil genético do paciente para otimizar a prescrição (6).

A farmacogenética é o estudo dos genes que causam a variabilidade na resposta aos medicamentos. A abordagem consiste em utilizar algoritmos para combinar resultados de variantes genéticas em um relatório, a fim de orientar os profissionais de saúde na prescrição de antidepressivos e na escolha do regime de dosagem, com base no fato de o paciente ser um metabolizador fraco, normal, extenso ou ultrametabolizador (7). Sendo assim, o objetivo final da farmacogenética é complementar os critérios clínicos utilizados na escolha da medicação, com informações sobre o perfil genético do indivíduo para personalizar a prescrição do tratamento (8).

As respostas dos pacientes às medicações psiquiátricas variam consideravelmente em termos de intensidade e manifestação. Essa disparidade é resultado de diversos fatores, como: genéticos, ambientais, fisiopatológicos e nutricionais. Entre esses fatores, as medicamentosas flexíveis e as variações genéticas têm maior resistência. As variantes genéticas têm relevância para a farmacoterapia e podem ser empregadas como biomarcadores farmacogenômicos. O valor dos testes farmacogenômicos, em psiquiatria, é contestado. Entretanto, resultados de grandes estudos farmacogenômicos recentes justificam reconsideração de testes genéticos no tratamento antidepressivo, frente à relação custo-benefício, sendo o benefício ressaltado (8).

Atualmente, as recomendações de testes farmacogenéticos (PGx, do inglês *Pharmacogenetics*), em psiquiatria, dizem respeito ao citocromo, isoenzimas P450 (CYP450), que metabolizam mais de ⅔ dos medicamentos psicotrópicos (9). Baseado nos genes encontrados, sendo os principais: *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP3A4*, *CYP2B6*, *CYP1A2*, *SLC6A4* e *HTR2A*, avaliando também suas variantes genéticas, o teste distingue quatro fenótipos metabólicos principais: metabolizadores ultrarrápidos (MU, aumento da conversão em metabólitos, maior risco de falha do tratamento); metabolizadores normais (extenso) (MN, risco médio de reação adversa a medicamento – RAMs, e falha terapêutica), metabolizadores intermediários (MI, eliminação mais lenta, maior risco de RAMs) e metabolizadores fracos (MF, o mesmo que metabolizadores intermediários, porém em maior extensão) (10). No resultado, é fornecido um painel farmacogenético com as medicações incluídas e as recomendações para o paciente, categorizando os fármacos em cores: “Usar conforme as instruções” (verde), “Usar com cautela” (amarelo) e “Usar com maior cuidado e monitoramento mais frequente” (vermelho); por nível de evidência, com: 1A, 1B, 2A, 2B, 3. Existindo variações dentro da ampla gama de laboratórios que produzem os testes, seguem alguns exemplos (Figura 1a).

Figura 1a. Modelo de teste farmacogenético.



Fonte: Carneiro, 2024.

Figura 1b. Modelo de teste farmacogenético.

Gene	Polimorfismo	Alelo x efeito	Referências
CYP2D6	mais de 70 alelos descritos	Metabolizadores lentos = efeitos adversos Metabolizadores ultra rápidos = tratamento ineficaz	Evans et al.[23] Bertilsson et al.[24] Johansson et al.[25] Llerena et al.[26]
5-HTT* (transportador de 5-HT)	inserção/deleção de 44pb na região promotora (S = alelo curto, ou deleção; L= alelo longo, ou inserção)	S= diminui a resposta a ISRSs† L= aumenta a resposta a ISRSs LL = aumento da atividade basal do transportador S = aumento da resposta a ISRSs‡ L = diminui a resposta a ISRSs	Heis et al.[27] Serretti et al.[28] Lesch et al.[29] Rousseva et al.[30] Smeraldi et al.[31], Zanardi et al.[32], Zanardi et al.[33] Pollock et al.[34] Kim et al.[35], Yoshida et al.[36]
TPH (triptofano hidroxilase)	A218C do intron 7	A = diminui resposta a ISRSs C = aumenta resposta a ISRSs	Nielsen et al.[37], Jonsson et al.[38], Serretti et al.[39]
GNB3 (subunidade β3 da Proteína G)	C825 T	T = aumento da resposta a ISRSs C = diminui resposta a ISRSs	Zill et al.[40]
5-HT1A (receptor de serotonina 1A)	C1019G	C = aumento da resposta a ISRSs G = diminui resposta a ISRSs	Yu et al.[41]
5-HT2A (receptor de serotonina 2A)	T102C	C = diminui a resposta a ISRSs T = aumenta resposta a ISRSs C = mais propensos a descontinuação do tratamento	Murphy et al.[42]

Fonte: Silva, 2008.

Uma das principais críticas à viabilidade de aplicação dos testes farmacogenéticos refere-se aos custos. Contudo, ao comparar os custos de desenvolvimento dos medicamentos convencionais à tecnologia para viabilizar maior aplicação dos testes farmacogenéticos, é possível notar que a contestação é questão de prioridade e ponto de vista. Isso porque o processo para o desenvolvimento de um medicamento convencional também é caro, além de demorado: em média 13 a 15 anos e US$ 2 a 3 bilhões são alocados para o desenvolvimento de um novo medicamento (11). Por outro lado, a melhoria dos métodos de análise estatística e das tecnologias de genotipagem contribuirá para a evolução da farmacogenômica nos próximos anos, por exemplo, o custo da genotipagem mostrou queda exponencial, após 2007, e o custo de sequenciamento de um genoma humano caiu de $ 95.263.072, em 2001, para $ 1.121, em 2017 (11,12).

Porém, é preciso considerar que embora a medicina genômica tenha amadurecido muito em termos de suas capacidades técnicas, a difusão de inovações genômicas, em todo o mundo, enfrenta barreiras significativas além do mero acesso à tecnologia. Dessa maneira, a farmacogenômica está sendo constantemente implementada nos sistemas de saúde do mundo, em ritmo bastante heterogêneo (13). O ritmo de implementação é significativamente mais rápido nos Estados Unidos e nos países da Europa Ocidental, enquanto outros países na Europa, na América Latina e em outros lugares estão avançando lentamente. A paisagem é heterogênea mesmo dentro da Europa, principalmente, devido à falta de harmonização das diretrizes nacionais na Europa e, mais importante, diferenças na disponibilidade de recursos (1,6).

Por fim, constata-se que tratar o TDM representa desafio, e a possibilidade de benefício diminui à medida que o risco de desistência do tratamento aumenta a cada tentativa de farmacoterapia ineficaz. O uso da farmacogenética para orientar a escolha dos medicamentos tem o potencial de aumentar a adesão do paciente, diminuir os efeitos adversos e melhorar os desfechos da doença e a qualidade de vida dos pacientes (14). O teste farmacogenético apresenta potencial para melhorar a qualidade da prescrição psiquiátrica, levando em consideração o perfil genético exclusivo de cada indivíduo, personalizando a terapêutica (15).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar o papel da farmacogenética no tratamento da depressão e a sua importância na personalização terapêutica para os pacientes.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a funcionalidade da prova terapêutica e a aplicação da farmacogenética na prescrição clínica de antidepressivos.
- Verificar como a farmacogenética influencia na praticabilidade e no custo-benefício do tratamento da depressão.
- Averiguar a comprovação da eficácia dos testes farmacogenéticos na personalização e no aprimoramento terapêutico da doença.
- Pontuar os principais medicamentos enquadrados pelos testes farmacogenéticos mais utilizados, assim como as principais isoenzimas envolvidas.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura e sua metodologia teve como respaldo os critérios PICO, acrônimo que representa: população, intervenção, comparação e desfecho (*outcome*), com o intuito de orientar a elaboração da pergunta norteadora da pesquisa: “Qual o papel da farmacogenética na personalização do tratamento da depressão?”.

Adicionalmente, este estudo se baseou no protocolo PRISMA (do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisões sistemáticas e metanálises, para a elaboração das etapas de busca, identificação, seleção, análise, avaliação e síntese de estudos. Sendo assim, neste estudo a população envolveu todos os pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior, sem delimitação de sexo, idade ou etnia.

Em relação à intervenção, este estudo pesquisou e buscou contrapor os benefícios da tentativa e erro com os do emprego da farmacogenética na terapêutica com antidepressivos na população citada. Em sequência, esses benefícios foram comparados entre si e possibilitaram a delineação do desfecho e conclusões.

Esta revisão sistemática, empenhou-se em ser metódica, explícita e passível de reprodução, buscando servir de norte para o desenvolvimento de estudos que visem ampliar o conhecimento e a produção científica sobre o tema abordado, no país, indicando novos rumos para futuras investigações e identificando quais métodos terapêuticos utilizados se mostraram mais eficazes e práticos.

O processo de desenvolvimento deste trabalho envolveu a caracterização de cada estudo selecionado, avaliou a qualidade deles, identificou conceitos importantes, comparou as conclusões alcançadas por eles e objetivou concluir sobre o que a literatura comprova e defende sobre a aplicação da farmacogenética no tratamento personalizado da depressão, apontando problemas/questões que ainda necessitam de novos estudos.

3.1 BUSCA DOS ARTIGOS

A busca foi realizada nas bases de dados disponíveis, com foco nas seguintes: PubMed e Periódicos CAPES. Para direcionar a busca, foram utilizados os descritores farmacogenética ("pharmacogenetics"), depressão ("depression"), Brasil ("Brazil") e depressão resistente ao tratamento ("treatment-resistant depression"), mediante a associação com os operadores booleanos "AND", assim como foram aplicados os seguintes filtros: texto completo, nos últimos 10 anos (2014-2024) e humanos.

3.2 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Primeiramente, foram utilizados, para a seleção dos artigos, os títulos e os resumos dos artigos encontrados na busca realizada, avaliados por duas pesquisadoras. De maneira que, quando necessário, para esclarecimento e certificação de que o artigo contemplava o tema deste trabalho, o artigo foi lido na íntegra.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos neste trabalho, os artigos que preenchiam os seguintes critérios: (a) idiomas inglês e português; (b) texto completamente disponível; (c) publicados nos últimos 10 anos; (d) que discorriam sobre os espectros da farmacogenética.

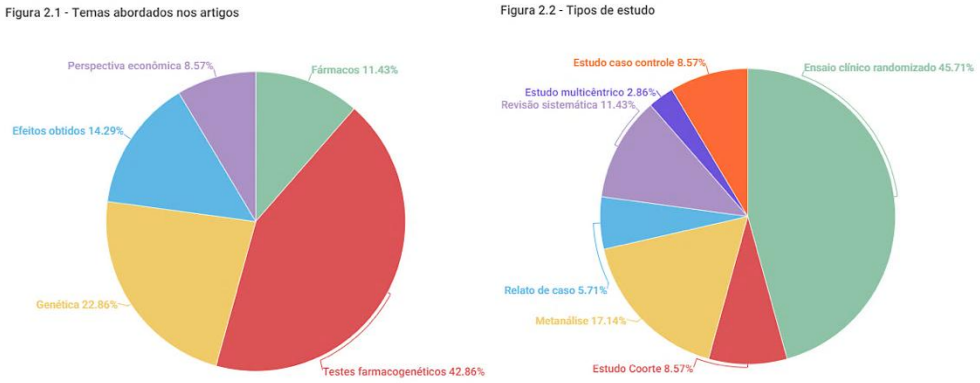
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos os artigos que: (a) não foram realizados em humanos; (b) fugiram ao tema e/ou proposta do trabalho; (c) metodologicamente fracos e/ou inconsistentes; (d) que repetiram informações de outros artigos já selecionados; (e) estavam em andamento; (f) estavam em duplicata.

3.5 EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DADOS

Foi realizada a leitura das perguntas guias e metodologias, com o objetivo de classificar e quantificar os temas abordados e o tipo científico dos 34 artigos selecionados, tendo em vista a melhor sistematização das informações (Figura 2).

Figura 2. Temas abordados e o tipo científico dos 34 artigos selecionados

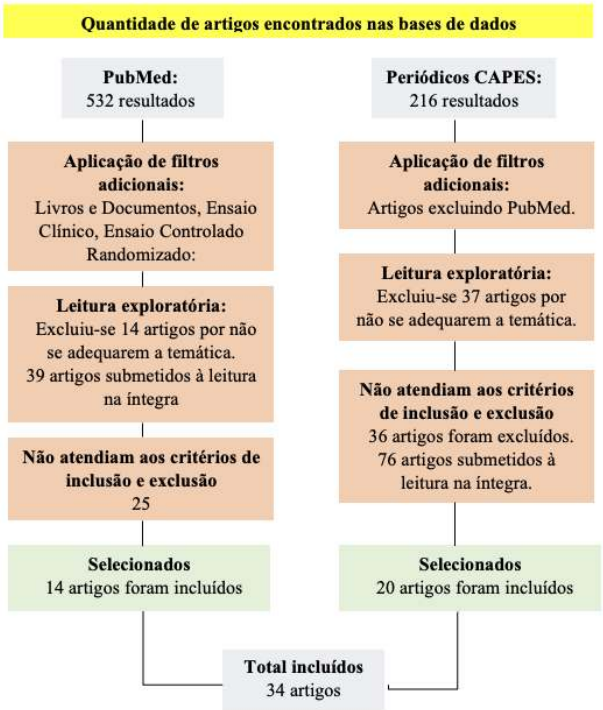


Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

4 RESULTADOS

Esta revisão sistemática selecionou 34 artigos que avaliaram a eficácia dos testes farmacogenéticos na personalização do tratamento da depressão.

Figura 3.



Fonte: Autores.

4.1 FUNCIONALIDADE TERAPÊUTICA

Dos 34 artigos selecionados, 15 objetivaram responder se os testes farmacogenéticos afetam a seleção de medicamentos antidepressivos e se tais testes levam a melhores resultados clínicos, comparando o tratamento usual (TAU, do inglês, *treatment as usual*), baseado na "tentativa e erro" e o tratamento guiado por testes farmacogenéticos (Tabela 1).

Tabela 1. Principais resultados da análise da funcionalidade terapêutica.

N°	Título do Artigo	Principais Resultados
1.	Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder	1944 pacientes. Testes farmacogenômicos reduziram prescrições com interações medicamentosas previstas (45% vs 18%) e mostraram diferença na remissão de sintomas em 12 semanas (16,5% vs 11,2%), sem diferença significativa em 24 semanas.
2.	A Randomized Controlled Trial of Combinatorial Pharmacogenetics Testing in Adolescent Depression	176 participantes. Não houve diferenças significativas na melhora dos sintomas, efeitos colaterais ou satisfação entre grupos do tratamento usual e do que teve o tratamento guiado pelos testes farmacogenéticos, embora ISRSs tenham sido prescritos com maior frequência no grupo de tratamento usual.
3.	Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	111 pacientes incluídos. O tratamento baseado na farmacogenética resultou em concentrações terapêuticas mais rápidas (17,3 vs 22,0 dias) e menos efeitos adversos, mas sem diferença significativa na redução dos sintomas depressivos.
4.	Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility	Taxas de resposta e remissão significativamente maiores no grupo guiado por farmacogenética em 12 semanas para depressão; melhora significativa nos escores de ansiedade e taxas de resposta para ansiedade.
5.	Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial	Melhora dos sintomas, resposta e remissão foram maiores no grupo guiado pelos testes farmacogenéticos, mas sem significância estatística; melhorias relativas consistentes com outros ensaios semelhantes.
6.	A prospective study to determine the clinical utility of pharmacogenetic testing of veterans with treatment-resistant depression	182 participantes. O grupo PGx mostrou melhora ligeiramente mais rápida, sem diferença estatística significativa. Análises secundárias demonstraram que apenas pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) apresentaram benefício potencial com os testes PGx. Os médicos consideraram o teste PGx útil, especialmente para pacientes mais deprimidos ou com maior risco de efeitos adversos graves. Eles usaram os resultados principalmente para escolher o medicamento, mas raramente para ajustar a dosagem.
7.	Randomized, controlled, participant- and rater-blind trial of pharmacogenomic test-guided treatment versus treatment as usual for major depressive disorder	304 pacientes randomizados, sendo que em 153 o tratamento foi usual e em 151, o tratamento foi guiado por testes farmacogenéticos. Nenhuma diferença significativa na mudança da pontuação na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton entre os grupos após 8 semanas.
8.	Patient characteristics driving clinical utility in psychiatric pharmacogenetics: a reanalysis from the AB-GEN multicentric trial	Mostrou que a utilidade clínica dos testes farmacogenéticos pode ser influenciada pelas características do paciente, como idade e duração do

		episódio depressivo atual. Benefícios do teste PGx foram mais evidentes em indivíduos não idosos (<60 anos).
9.	Prevalence of predicted gene-drug interactions for antidepressants in the treatment of major depressive disorder in the Precision Medicine in Mental Health Care Study	1149 pacientes inscritos no estudo PRIME CARE. Mostrou que testes PGx podem beneficiar um em cada cinco pacientes prescritos com antidepressivos com interações gene-medicamento significativas.
10.	Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial	316 participantes, sendo 155 randomizados para tratamento guiado por PGx e 161 para TAU. Maior taxa de resposta em 12 semanas no grupo PGx, 47,8% vs 36,1%, (p = 0,0476) especialmente após a remoção de indivíduos cujos médicos não seguiram recomendações. Melhor tolerabilidade para aqueles com efeitos colaterais no início.
11.	Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications With Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial	912 participantes inscritos no estudo GUIDED. O estudo mostrou melhorias significativas nos sintomas, resposta e remissão no grupo de cuidados guiados por farmacogenética.
12.	Depression and Pharmacogenetics	PGx elimina tentativa e erro no tratamento da depressão, identificando com precisão medicação e dose eficazes para o paciente.
13.	Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective	Farmacogenética pode personalizar tratamento da depressão; variantes em CYP2D6 e CYP2C19 são biomarcadores clínicos importantes, mas ainda falta evidência conclusiva de custo/eficácia.
14.	Clinical Utility of Pharmacogenetic Tests When Prescribing Antidepressant Therapy for Depression, A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials	Testes farmacogenéticos podem melhorar taxas de remissão e resposta em comparação com o tratamento usual.
15.	Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials	Terapia guiada por farmacogenética aumentou a probabilidade de remissão dos sintomas em pacientes com TDM.

Fonte: Produzido pelos autores.

4.2 APLICABILIDADE CLÍNICA E CUSTO-BENEFÍCIO

Dos 34 artigos selecionados, 12 avaliaram a utilidade e aplicação clínica da farmacogenética, assim como seu custo-benefício. Baseados em estudos tanto qualitativos, com entrevistas e opiniões de profissionais, quanto quantitativos, com registros de dados coletados (Tabela 2).

Tabela 2. Principais resultados da análise da aplicabilidade clínica.

	Título do Artigo	**Principais Resultados**
1.	Primary care and mental health providers' perceptions of implementation of pharmacogenetics testing for depression prescribing	Os resultados indicam: 1) os prestadores tinham experiência e conhecimento limitados sobre testes PGx e sua base de evidências, particularmente para medicamentos psiquiátricos; 2) os prestadores estavam esperançosos de que o PGx pudesse aumentar a precisão na prescrição da depressão e melhorar o envolvimento do paciente, mas não tinham certeza sobre como os resultados influenciariam o tratamento; 3) os provedores estavam preocupados com possíveis interpretações errôneas dos resultados do PGx e como incorporar testes em seu fluxo de trabalho; 4) os prestadores de cuidados primários

		estavam menos familiarizados e confortáveis com a aplicação do teste PGx na prescrição de antidepressivos do que os prestadores de cuidados psiquiátricos.
2.	Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial	Observamos que melhorias relativas nas taxas de resposta e remissão foram consistentes entre os ensaios GAPP-MDD (resposta de 33,0%, remissão de 89,0%) e GUIDED (resposta de 31,0%, remissão de 51,0%). Juntamente com o GUIDED, os resultados do ensaio GAPP-MDD indicam que os testes farmacogenômicos combinatórios podem ser uma ferramenta eficaz para ajudar a orientar o tratamento da depressão no contexto do ambiente de saúde canadense
3.	A prospective study to determine the clinical utility of pharmacogenetic testing of veterans with treatment-resistant depression	Os médicos geralmente consideraram que o teste PGX foi útil, particularmente em pacientes mais deprimidos e/ou aqueles com mais avisos sobre resultados adversos significativos ou graves. Os médicos usaram com mais frequência os resultados para selecionar um medicamento, mas apenas raramente para ajustar a dosagem.
4.	Patient characteristics driving clinical utility in psychiatric pharmacogenetics: a reanalysis from the AB-GEN multicentric trial	Esta meta-análise de resultados com o teste GeneSight demonstra que a utilidade clínica pode ser fornecida por um análise integrada e multigênica dos polimorfismos de um indivíduo entre cuidadosamente medidos e incorporados genes farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Pode-se esperar que o aumento da utilidade clínica amplie o adoção da farmacogenômica combinatória porque diminui a variabilidade e as suposições que têm sido tradicionalmente inerentes à prescrição de medicamentos para os principais desordem depressiva.
5.	Clinical validation of a combinatorial PharmAcogeNomic approach in major Depressive disorder: an Observational prospective RAndomized, participant and rater-blinded, controlled trial (PANDORA trial)	O resultado primário é a redução da sintomatologia depressiva. Os resultados secundários envolvem uma série de escalas que avaliam os sintomas do TDM e os resultados do funcionamento social. A avaliação é realizada em quatro momentos: linha de base e 4, 8 e 12 semanas.
6.	Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications With Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial	Entre os participantes que tomaram medicamentos sujeitos a interações gene-medicamentos no início do estudo, os resultados na semana 8 foram significativamente melhorados para aqueles no braço de cuidados guiados em comparação com o TAU (melhoria dos sintomas: 27,1% versus 22,1%, P = 0,029; resposta: 27,0% versus 19,0%, P = 0,008; remissão: 18,2% versus 10,7%, P = 0,003). Quando os pacientes que trocaram de medicação foram avaliados, todos os resultados melhoraram significativamente no braço de tratamento guiado em comparação com o TAU (P = 0,011 para melhora dos sintomas, P = 0,011 para resposta, P = 0,008 para remissão).

7.	Primary care and mental health providers' perceptions of implementation of pharmacogenetics testing for depression prescribing	As percepções dos prestadores podem servir como facilitadores ou barreiras à implementação do PGx para prescrição psiquiátrica. Incorporar a ciência da implementação na condução do ECR acrescenta valor ao revelar factores a serem abordados na preparação para implementação futura, caso a prática se revele eficaz.
8.	Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacogenetic-Guided Treatment in Drug Resistant Depression	Em comparação com o tratamento convencional, o tratamento com iDNA PGx-CNS revelou-se uma intervenção custo-efetiva com ICER Q € 55, o que é quase mínimo em comparação com a média convencional (€ 34.242) e a proporção mais baixa (€ 17.121). Além disso, o seu impacto é bastante limitado no orçamento da Organização, pois mesmo no cenário hipotético da utilização de iDNA PGx-CNS por todos os pacientes com DRD, o encargo financeiro total acumulado de 5 anos não excede 1 milhão de euros. A análise também mostrou uma redução significativa nos suicídios; 638 menos mortes por suicídio de pacientes em 5 anos, no braço guiado por farmacogenética.
9.	Clinical Utility of Pharmacogenetic Tests When Prescribing Antidepressant Therapy for Depression, A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials	A metanálise revelou que a taxa de remissão foi maior nos grupos guiados por farmacogenética em comparação aos grupos TAU, razão de risco agrupada (RR) = 1,54 (IC 95% 1,07-2,21, p = 0,02). Para a taxa de resposta, os resultados de 6 ensaios clínicos randomizados duplo-cegos que mediram isso tiveram um RR agrupado = 1,23 (IC 95% 0,95-1,59, p = 0,11), o que indica uma taxa de resposta maior (mas não estatisticamente significativa) no grupo guiado farmacogenético.
10.	Economic Impact Of The Use Of The Pharmacogenetic Test Obtained From A Saliva Sample In Colombian Patients With Major Depression	O custo total do tratamento de um paciente com depressão maior utilizando o teste farmacogenético e o tratamento padrão é de US$ 3.224,75 e US$ 2.990,89, respectivamente. A diferença de US$ 233,86, está associada principalmente ao custo de implantação do teste genético. Porém, a análise mostrou que os custos dos medicamentos têm uma redução de 47% e uma economia no custo com internações de US$ 793,14 nos pacientes que fazem o teste genético em comparação aos que seguem o tratamento padrão. Além disso, o uso da farmacogenética gera uma economia de US$ 496,56 em custos derivados de deficiências em comparação com aqueles que seguem os cuidados padrão.
11.	Clinical Implementation of Pharmacogenetic Decision Support Tools for Antidepressant Drug Prescribing	Os autores revisam a base de evidências de várias ferramentas combinatórias de apoio à decisão farmacogenética cuja utilidade potencial foi avaliada em ambientes clínicos. Eles consideram que, actualmente, não existem dados suficientes para apoiar a utilização generalizada de testes farmacogenéticos combinatórios na prática clínica, embora existam situações clínicas em que a tecnologia pode ser informativa, particularmente na previsão de efeitos secundários.
12.	Patients' Perspectives on Psychiatric Pharmacogenetic Testing	Foram entrevistados 20 pacientes (100% caucasianos, 60% mulheres, idade média 39±18 anos). A maioria dos testes PGx foram iniciados pelo provedor para pacientes que falharam em múltiplas farmacoterapias (50%) e/ou tiveram intolerâncias a medicamentos (45%). As expectativas pré-teste dos pacientes variaram da esperança à indiferença e ao ceticismo. As suas experiências pós-teste variaram do otimismo à decepção, com o valor percebido do teste influenciado pelos resultados e custo do teste.

Fonte: Produzido pelos autores.

4.3 PRINCIPAIS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NOS TESTES FARMACOGENÉTICOS

Os artigos revisados mostraram que as diretrizes clínicas e os rótulos de medicamentos são fontes acessíveis para orientar o uso de testes de farmacogenética (PGx) na prescrição de antidepressivos na prática clínica. As informações disponibilizadas vêm acompanhadas do respectivo nível de evidência ou aplicabilidade.

Os rótulos dos medicamentos, frequentemente, indicam a importância da atividade metabolizadora de CYP450 na farmacocinética. Contudo, as informações fornecidas por diferentes fontes podem variar em termos de recomendações de prescrição e nível de evidência, como o Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC®, do inglês, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) e as diretrizes do Grupo de Trabalho de Farmacogenética Holandês (DPWG, do inglês, *Dutch Pharmacogenetics Working Group*) (Quadro 1).

São listadas as principais classes de medicamentos utilizados por essas diretrizes:

- **Antidepressivos tricíclicos (ATCs):** amitriptilina, imipramina, nortriptilina, doxepina, clomipramina, desipramina e trimipramina.
- **Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs):** paroxetina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram, sertralina, venlafaxina e duloxetina.
- **Modulador de receptor de serotonina multimodal (MSRM):** Vortioxetina.

Quadro 1. Recomendações de prescrição fornecidas pelas diretrizes CPIC e DPWG para testes PGx incluídas nos rótulos dos medicamentos, um exemplo de cada classe citada.

Antidepressivo	CYP2D6	CYP2C19
Amitriptilina	• **CPIC** - Metabolizadores intermediários (em inglês, IM): redução de 25% da dose (moderada) - Metabolizadores fracos (em inglês, PM): escolher alternativa, se necessário reduzir a dose inicial em 50% (forte) - Metabolizadores ultrarrápidos (do inglês, UM): escolher alternativa, se necessário titular para doses mais altas (forte) • **DPWG** (potencialmente benéfico): -IM: usar 75% da dose padrão -PM: usar 70% da dose padrão -UM: utilizar 1,4 vezes a dose padrão; evite se houver risco de cardiotoxicidade em altas doses	• **CPIC** -PM: escolher alternativa, se necessário reduzir 50% da dose inicial (moderado) -RM (Metabolizadores rápidos) /UM: escolher alternativa ou ajustar dose usando TDM (do inglês, monitoramento terapêutico de medicamento), se um ATC for garantido, considere nortriptilina e desipramina (opcional) • **DPWG** - Não é necessário ajuste de dose
Citalopram	Nenhuma recomendação	• **CPIC:** -PM: redução de 50% da dose inicial ou escolha alternativa (moderada) -UM: considerar medicamento alternativo (moderado) • **DPWG** (potencialmente benéfico): -IM: as doses diárias máximas para tabelas em adultos são de 30 mg até 65 anos, 15 mg > 65 anos

		-PM: não exceda 50% da dose máxima padrão
Vortioxetina	Nenhuma recomendação pela CPIC e DPWG • **FDA (Food Drug Administration)** -PM: máximo 10 mg/dia	Nenhuma recomendação

Fonte: Adaptado de artigo "Pharmacogenetic-guided treatment of depression: real-world clinical applications, challenges and perspectives" de Zanardi et al, 2021.

5 DISCUSSÃO

5.1 FUNCIONALIDADE TERAPÊUTICA

A análise dos estudos incluídos indica que os testes farmacogenéticos possuem potencial significativo para personalizar e melhorar o tratamento da depressão, especialmente em termos de taxa de remissão e redução de interações medicamentosas adversas. No entanto, os resultados em termos de resposta ao tratamento e redução de sintomas variam entre os estudos e nem sempre são estatisticamente significativos. Os benefícios mais consistentes dos testes farmacogenéticos incluem:

- Redução de interações medicamentosas: Estudos mostraram que pacientes em grupos guiados por farmacogenética receberam menos prescrições com interações medicamentosas previstas, o que é crucial para aumentar a segurança e eficácia do tratamento (2,17,18).
- Taxa de remissão: Diversos estudos, incluindo uma metanálise, indicaram que os pacientes que recebem tratamento guiado por farmacogenética têm maior taxa de remissão dos sintomas depressivos (2,5,14-16,18,19).

No entanto, apesar dos benefícios observados, há algumas limitações e desafios notáveis:

- Variabilidade nos resultados: A eficácia dos testes farmacogenéticos em melhorar a resposta ao tratamento e reduzir os sintomas depressivos não foi consistentemente observada em todos os estudos. Em alguns casos, as diferenças não foram estatisticamente significativas (13,20-22).
- Populações específicas: Os testes farmacogenéticos mostraram benefícios mais claros em subgrupos específicos, como: pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e aqueles com interações gene-medicamento previstas, sugerindo que a utilidade clínica pode depender fortemente das características individuais dos pacientes. Além disso, um estudo analisou como a aplicação dos testes farmacogenéticos poderia impactar psicologicamente nos pacientes submetidos a eles, gerando preocupações. O que mostrou que apesar de os testes gerarem resultado positivo para melhor orientação ao tratamento os indivíduos não caucasianos eram mais propensos, em média, a endossar preocupações sobre a má capacidade de resposta e o medo da discriminação (23-27).

- Tempo e persistência dos efeitos: Alguns estudos mostraram que os benefícios dos testes farmacogenéticos podem não ser persistentes a longo prazo, indicando a necessidade de monitoramento contínuo e possivelmente ajustes no tratamento (2,23).

Por fim, é possível notar que em relação à funcionalidade terapêutica, os testes farmacogenéticos podem oferecer uma abordagem mais personalizada e potencialmente mais eficaz para o tratamento da depressão, reduzindo o tempo de tentativa e erro na prescrição de antidepressivos. No entanto, a adoção generalizada desta tecnologia na prática clínica requer mais estudos para confirmar sua eficácia em diferentes populações e cenários clínicos.

5.2 APLICABILIDADE CLÍNICA E CUSTO-BENEFÍCIO

Após a leitura sistemática e análise profunda dos artigos selecionados e artigos suplementares ao tema, é certo que a literatura atual não alcançou um consenso, portanto não há uma assertiva sobre a aplicabilidade clínica da farmacogenética ser superior, de forma geral, ao tratamento padrão, assim como seu custo-benefício. No entanto, existem diversos aspectos a serem ponderados previamente à decisão da metodologia terapêutica a ser adotada, mediante quadro clínico de depressão.

O primeiro ponto a ser discutido é a mudança de um padrão já estabelecido, que leva à relutância dos profissionais da saúde em adotar novas abordagens, especialmente devido ao fato de que a metodologia atual de prova terapêutica é bem sucedida na maioria dos casos. Somado a isso, a implementação de novo recurso requer investimentos de estudos e adaptações, o que pode ser difícil e causar interrupções na produtividade, inicialmente. Além disso, a experiência adquirida ao longo da carreira, com costumes e práticas familiares, serve como barreira para inovações científicas, diminuindo a tendência em confiar em novas tecnologias (3,5,28).

Um estudo da Medicina de Precisão em Cuidados de Saúde Mental (*PRIME Care*) da *Veterans Health Administration* (VHA), feito com internos, médicos de família, psiquiatras e enfermeiros ambulatoriais, em clínicas de saúde mental e clínicas de cuidados primários, revelou as preocupações principais destes profissionais. Dentre elas, destacavam-se: o conhecimento limitado de evidências, preocupação com o fluxo de trabalho e tempo para discutir/educar o paciente e preocupação com má interpretação de cores/categorias. Porém, alguns também relataram ser especialmente útil para pacientes com tratamento anterior sem sucesso, desejo de experimentar com alguns pacientes ou adaptar o uso com base nas características do paciente e ser simples de usar (5,29).

Deve se destacar também, o benefício do painel farmacogenético observado pelos estudos em pacientes com múltiplos fatores de risco e/ou diagnósticos associados. A literatura aponta que a prova terapêutica de antidepressivos, pode ser perigosa para casos em que há uso contínuo de medicamentos,

nesses casos, o estudo genético se mostrou eficaz, por identificar indivíduos que devem absolutamente evitar politerapia potencialmente perigosa e prevenir interações medicamentosas danosas ao indivíduo (30,31).

Quanto ao custo-benefício, um estudo comparativo revelou que o custo total do tratamento de um paciente com depressão maior, utilizando testes farmacogenéticos, é de US$ 3.224,75, enquanto o tratamento padrão custa US$ 2.990,89. A diferença de US$ 233,86 foi atribuída ao custo de implementação do teste genético. No entanto, os resultados mostraram que os custos dos medicamentos são reduzidos em 47% para pacientes que utilizam testes farmacogenéticos. Além disso, houve uma economia de US$ 793,14 nos custos de internação para esses pacientes em comparação com aqueles que seguem o tratamento padrão. Isso sugere que, embora o custo inicial do teste seja elevado, ele pode levar a uma gestão mais eficaz do tratamento, resultando em menores necessidades de ajustes de medicação e menos hospitalizações (11,32,33).

Além dos benefícios diretos na redução dos custos de medicamentos e internações, a utilização de farmacogenética no tratamento da depressão maior também gera uma economia de US$ 496,56 em custos derivados de deficiências. Esses custos incluem a perda de produtividade e a necessidade de assistência adicional, refletindo melhora geral na qualidade de vida dos pacientes tratados com base em seu perfil genético. Logo, embora haja o custo adicional para a aplicação do teste durante o tratamento do paciente, o estudo do perfil genético mostrou repercussões futuras no processo terapêutico, com economias e melhoria da qualidade de vida dos pacientes (12,32,33).

Ao trazer esta abordagem para a realidade brasileira, nota-se que a curto e médio prazo a disponibilização dos testes farmacogenéticos gerariam altos custos para o Sistema Único de Saúde (SUS), o que seria uma barreira difícil de transpor, tendo em vista o transcurso político envolvido no processo de incorporação de novos recursos no Ministério da Saúde. No entanto, se observado as evidências há longo prazo, é notável que a diminuição dos gastos com a liberação de medicamentos antidepressivos, antipsicóticos e ansiolíticos, além da diminuição dos custos de internações em hospitais psiquiátricos, sobressairiam os gastos iniciais, mostrando assim, um custo-benefício positivo para o SUS (34).

6 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que a farmacogenética demonstra potencial significativo para personalizar e melhorar o tratamento da depressão, quando aplicada à prática clínica, considerando que o transtorno se manifesta de formas particulares em cada paciente, principal dificultador do tratamento nos padrões atuais. Tal potencial é evidenciado por maior taxa de remissão dos sintomas e

redução nas interações medicamentosas adversas. Benefícios claros foram observados em subgrupos específicos de pacientes, como: em casos refratários ao primeiro tratamento realizado, aqueles com transtorno de estresse pós-traumático, interações gene-medicamento previstas e com depressão classificada como moderada a grave, embora a variabilidade nos resultados e a necessidade de monitoramento contínuo indiquem que a eficácia não é uniformemente garantida em todos os casos.

Apesar disso, ainda há desafios a serem superados para a implementação da farmacogenética clínica, como a relutância dos profissionais de saúde em adotar novas práticas, devido à desconfiança em novos recursos frente aos preceitos vigentes e à necessidade de adaptação e familiarização com a prática e os custos iniciais elevados, para a disponibilização dos testes. No entanto, os benefícios econômicos a longo prazo são promissores, como a redução de custos com medicamentos e internações, juntamente com a melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

No contexto brasileiro, a implementação dos testes farmacogenéticos no Sistema Único de Saúde (SUS) pode enfrentar desafios financeiros e políticos a curto e médio prazo, porém os benefícios econômicos a longo prazo, incluindo a redução dos gastos com medicamentos e internações, indicam um custo-benefício positivo, pois otimiza os recursos da saúde pública. Assim, é crucial promover a educação continuada entre os profissionais de saúde e responsáveis pelos processos burocráticos do SUS, para ampliar os conhecimentos e, consequentemente, a confiança, facilitando a incorporação dessa tecnologia emergente e maximizar seus benefícios terapêuticos.

Portanto, a farmacogenética oferece uma promessa real de transformar o tratamento da depressão de forma personalizada, atentando-se para o quadro sintomático e características genéticas de cada paciente individualmente, proporcionando abordagem mais eficaz e segura. Embora existam desafios a serem superados, os benefícios potenciais para os pacientes e para o sistema de saúde justificam os esforços para integrar essa tecnologia inovadora na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Jalali A, Firouzabadi N, Zarshenas MM. Pharmacogenetic-based management of depression: Role of traditional Persian medicine. Phytother Res 2021; 35(9):5031–52.

2. Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, Levin FR, Kyriakides TC, Volpicelli J, Thase ME, Schouten R, Stein MB, Helmer DA, Goldberg SB, Huang GD, Precision Medicine in Mental Health Care (PRIME) Care Study Team. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder. JAMA 2022; 328(2):151-162.

3. Vest BM, Wray LO, Brady LA, Thase ME, Beehler GP, Chapman SR, Lynch KG, Oslin DW. Primary care and mental health providers' perceptions of implementation of pharmacogenetics testing for depression prescribing. BMC Psychiatry 2020; 20(1):518.

4. Zeier Z, Carpenter LL, Kalin NH, Rodriguez CI, McDonald WM, Widge AS, Nemeroff CB. Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. Am J Psychiatry 2018; 175(9):873–86.

5. Jethwa S, Almomani H, Donyai P. 459 Clinical Utility of Pharmacogenetic Tests When Prescribing Antidepressant Therapy for Depression, A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. Int J Pharm Pract 2023; 31(Supl. 1):i15–i15.

6. Liko I, Lai E, Griffin RJ, Aquilante CL, Lee YM. Patients' Perspectives on Psychiatric Pharmacogenetic Testing. Pharmacopsychiatry 2020; 53(06):256–61.

7. Ampong DN. Depression and Pharmacogenetics. Arch Psychiatr Nurs 2018; 32(1):71–4.

8. Zanardi R, Manfredi E, Montrasio C, Colombo C, Serretti A, Fabbri C. Pharmacogenetic-Guided Treatment of Depression: Real-World Clinical Applications, Challenges, and Perspectives. Clin Pharmacol Ther 2021; 110(3):573–81.

9. Li D, Pain O, Fabbri C, Wong WLE, Lo CWH, Ripke S, Lewis CM. Meta-analysis of CYP2C19 and CYP2D6 metabolic activity on antidepressant response from 13 clinical studies using genotype imputation. medRxiv [Preprint] 2023 [acessado 2026 Jan 08]. Disponível em: https://doi.org/10.1101/2023.12.11.23299719.

10. van der Schans J, Hak E, Postma M, Breuning L, Brouwers JRBJ, Ditters K, Berm EJJ. Effects of Pharmacogenetic Screening for CYP2D6 Among Elderly Starting Therapy With Nortriptyline or Venlafaxine: A Pragmatic Randomized Controlled Trial (CYSCE Trial). J Clin Psychopharmacol 2019; 39(6):583–90.

11. Berm EJJ, Hak E, Postma M, Boshuisen M, Breuning L, Brouwers JRBJ, van der Schans J, Wilffert B. Effects and cost-effectiveness of pharmacogenetic screening for CYP2D6 among older adults starting therapy with nortriptyline or venlafaxine: study protocol for a pragmatic randomized controlled trial (CYSCEtrial). Trials 2015; 16:37.

12. Chatziandreou E, Panagiotou N. EE77 Cost-Effectiveness Analysis of Pharmacogenetic-Guided Treatment in Drug Resistant Depression. Value Health 2022; 25(12):S68.

13. vande Voort JL, Orth SS, Shekunov J, Romanowicz M, Geske JR, Ward JA, Moore KM, Veldic M, Kung S, Croarkin PE, Bobo WV. A Randomized Controlled Trial of Combinatorial Pharmacogenetics Testing in Adolescent Depression. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2022; 61(1):46–55.

14. Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacogenomics 2019; 20(1):37–47.

15. Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, Tanner JA, Davies PE, Traxler P, Li J, Giamberardino SN, Dechairo BM, Müller DJ, Kennedy JL. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. Transl Psychiatry 2022; 12(1):101.

16. Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, Wenstrup RJ. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. J Psychiatr Res 2018; 96:100–7.

17. Ramsey CM, Lynch KG, Thase ME, Gelernter J, Kranzler HR, Pyne JM, Oslin DW. Prevalence of predicted gene-drug interactions for antidepressants in the treatment of major depressive disorder in the Precision Medicine in Mental Health Care Study. J Affect Disord 2021; 282:1272–7.

18. Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, de la Iglesia-Larrad JI, Gascón J, Hernandez-Pascual M, Bobes J, Vieta E, Menchón JM. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. BMC Psychiatry 2017; 17(1):250.

19. Thase ME, Parikh SV, Rothschild AJ, Dunlop BW, DeBattista C, Conway CR, Forester BP, Greden JF, Singh V, Jablonski MR, Olson MC, Gault BR. Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications With Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial. J Clin Psychiatry 2019; 80(6):19m12723.

20. Vos CF, ter Hark SE, Schellekens AFA, Spijker J, van der Meij A, Grotenhuis AJ, de Jong AJL, van Puijenbroek EP, Grotenhermen S, Coenen MJH, Janzing JGE. Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2023; 6(5):e2312443.

21. Men X, Marshe V, Elsheikh SS, Alexopoulos GS, Marino P, Meyers BS, Whyte EM, Gunning FM, Müller DJ. Genomic Investigation of Remission and Relapse of Psychotic Depression Treated with Sertraline plus Olanzapine: The STOP-PD II Study. Neuropsychobiology 2023; 82(3):168–78.

22. Perlis RH, Dowd D, Fava M, Lencz T, Krause DS. Randomized, controlled, participant- and rater-blind trial of pharmacogenomic test-guided treatment versus treatment as usual for major depressive disorder. Depress Anxiety 2020; 37(9):834–41.

23. McCarthy MJ, Chen Y, Demodena A, Leckband SG, Fischer E, Golshan S, Suppes T, Kelsoe JR. A prospective study to determine the clinical utility of pharmacogenetic testing of veterans with treatment-resistant depression. J Psychopharmacol 2021; 35(8):992–1002.

24. Fabbri C, Crisafulli C, Calati R, Albani D, Forloni G, Calabrò M, Martines R, Fanelli G, De Ronchi D, Serretti A. Neuroplasticity and second messenger pathways in antidepressant efficacy: pharmacogenetic results from a prospective trial investigating treatment resistance. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2017; 267(8):723–35.

25. Menchón JM, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Bobes J, Vieta E, Gascón J, de la Iglesia-Larrad JI, Salavert A, Pérez V. Patient characteristics driving clinical utility in psychiatric pharmacogenetics: a reanalysis from the AB-GEN multicentric trial. J Neural Transm (Vienna) 2019; 126(1):95–9.

26. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and Depression: A Critical Perspective. Psychiatry Investig 2019; 16(9):645–53.

27. McCarthy MJ, Chen Y, Demodena A, Fisher E, Golshan S, Suppes T, Kelsoe JR. Attitudes on pharmacogenetic testing in psychiatric patients with treatment-resistant depression. Depress Anxiety 2020; 37(9):842–50.

28. Vest BM, Wray LO, Brady LA, Thase ME, Beehler GP, Chapman SR, Lynch KG, Oslin DW. Primary care and mental health providers' perceptions of implementation of pharmacogenetics testing for depression prescribing. BMC Psychiatry 2020; 20(1):518.

29. Wong ML, Dong C, Flores DL, Ehrhart-Bornstein M, Bornstein S, Arcos-Burgos M, Licinio J. Clinical outcomes and genome-wide association for a brain methylation site in an antidepressant pharmacogenetics study in Mexican Americans. Am J Psychiatry 2014; 171(12):1297–309.

30. Meyer BM, Rabl U, Huemer J, Bartova L, Kalcher K, Provenzano J, Mitschek MMM, Kasper S, Praschak-Rieder N, Willeit M, Lanzenberger R, Pezawas L. Prefrontal networks dynamically related to recovery from major depressive disorder: a longitudinal pharmacological fMRI study. Transl Psychiatry 2019; 9(1):64.

31. Geng LY, Ye DQ, Shi YY, Xu Z, Pu MJ, Li ZY, Shen YL, Xu JH, Wu QC, Wei SQ, Zhu PH. Influence of genetic polymorphisms involved in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and their interactions with environmental factors on antidepressant response. CNS Neurosci Ther 2014; 20(3):237–43.

32. Mrazek DA, Biernacka JM, McAlpine DE, Benitez J, Karpyak VM, Williams MD, Larrabee WA, Snyder KA, Drews MS, Schaid DJ. Treatment outcomes of depression: the pharmacogenomic research network antidepressant medication pharmacogenomic study. J Clin Psychopharmacol 2014; 34(3):313–7.

33. Wong ML, Arcos-Burgos M, Liu S, Licinio AW, Yu C, Chin EWM, Baune BT, Licinio J. Rare Functional Variants Associated with Antidepressant Remission in Mexican-Americans: Short title: Antidepressant remission and pharmacogenetics in Mexican-Americans. J Affect Disord 2021; 279:491–500.

34. Brunoni AR, Carracedo A, Amigo OM, Pellicer AL, Talib L, Carvalho AF, Bensenor IM, Lotufo PA, Gattaz WF. Association of BDNF, HTR2A, TPH1, SLC6A4, and COMT polymorphisms with tDCS and escitalopram efficacy: ancillary analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. Rev Bras Psiquiatr 2020; 42(2):128–35