

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

**BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS COMO
FONTE DE EVIDÊNCIA PARA A EFETIVIDADE E
SEGURANÇA NA TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO**

Catarina Augusta Rodrigues Correia

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida
Molhinho Advinha



UNIVERSIDADE DO ALGARVE
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS

**BIOMARCADORES FARMACOGENÓMICOS COMO
FONTE DE EVIDÊNCIA PARA A EFETIVIDADE E
SEGURANÇA NA TERAPÊUTICA DA DEPRESSÃO**

Catarina Augusta Rodrigues Correia

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Ana Margarida
Molhinho Advinha

2021

Biomarcadores Farmacogenómicos como Fonte de Evidência para a Efetividade e Segurança na Terapêutica da Depressão

Declaração de Autoria de Trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Assinatura)

Junho 2021

Copyright © Catarina Augusta Rodrigues Correia

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Ao meu eu do futuro,

Que te orgulhes sempre deste trabalho

Agradecimentos

Chega ao fim este percurso de cinco anos que teve os seus altos e baixos, mas no qual aprendi muito e cresci bastante, tanto pessoalmente como profissionalmente. A todos os que acompanharam esse percurso, esta página é para vocês.

Não podia começar sem agradecer aos meus pais. Sem eles, nada disto teria sido possível. Toda a paciência, as “não ajudas” em casa, todo o dinheiro investido – esta tese também é vossa.

À minha irmã, por ter estado sempre ao meu lado. Mesmo a quilómetros, nos primeiros três anos, estive sempre pronta a ouvir-me à distância de um clique.

Aos meus tios e primas por todo o apoio prestado durante estes cinco anos.

À professora Ana Margarida Molhinho Advinha, pela paciência e pelos ensinamentos prestados ao longo deste trabalho, pela motivação e preocupação.

Aos elementos do projeto POCTEP - 4iE, no qual me iniciei na investigação científica.

Ao *Não Sei*, a minha família algarvia. Guardo um pouco de todos vocês em mim e nunca vou esquecer todos os momentos que passámos juntos. Tornaram-se a minha família universitária e sem vocês esta experiência não teria sido, certamente, a mesma. A todos os jantares de quinta, a todas as semanas académicas, a todos os cafés na Faculdade de Economia, a todas as sessões de estudo e dias passados na biblioteca. Mesmo em pontas distintas do país, espero que a nossa amizade se mantenha durante muitos e longos anos.

Aos meus amigos da terra natal, em especial à Margarida e à Daniela, que, apesar da distância, nunca deixaram que esta amizade se desmoronasse. Todos os cafés de sábado à noite eram como uma lufada de ar fresco na vida atarefada de uma estudante deslocada.

Às minhas madrinhas académicas, que foram sempre uma fonte de orgulho e inspiração e que ajudaram à minha integração no curso, na universidade e na cidade. Por nunca me terem deixado de parte nem abandonada quando caí de para-quedas numa cidade nova e desconhecida.

Aos meus afilhados académicos, os meus rebentos.

A todos os que me ajudaram, de alguma forma, na realização deste trabalho. Seja *online* ou presencialmente, o vosso apoio, motivação e força foram indispensáveis para que não desistisse.

Às minhas colegas de casa, Ana e Verónica. Convosco aprendi muito sobre a vida “extra-universidade”. Aos bons momentos naquele 5ºB.

À turma 2015-2020.

Obrigada.

Resumo

Introdução: A depressão é uma doença mental comum e debilitante, cuja prevalência tem vindo a aumentar nos últimos anos. Embora não se conheça totalmente a sua fisiopatologia, existem algumas hipóteses que permitem explicar, em parte, como é que esta doença se desenvolve. O tratamento da depressão conta com diversas alternativas, nomeadamente fármacos, os quais atuam de formas distintas, mas que têm como finalidade comum atingir a remissão da doença. A terapêutica farmacológica apresenta, muitas vezes, efeitos adversos ou falta de efetividade, o que pode culminar na não adesão à medicação por parte dos doentes ou até mesmo em toxicidade, antes de atingida a remissão. Assim, torna-se importante garantir a efetividade e a segurança da terapêutica antidepressiva em cada doente, podendo isso ser efetuado a partir da identificação de biomarcadores farmacogenómicos que permitam prever a resposta ao antidepressivo, prevenindo tanto a ocorrência de alguns efeitos adversos, como a toxicidade ou a falta de efetividade. **Método:** O trabalho desenvolveu-se em duas fases: i) a pesquisa de biomarcadores farmacogenómicos nos resumos das características dos medicamentos (RCM) antidepressivos com autorização de introdução no mercado em Portugal; e ii) a realização de uma revisão sistemática da literatura (RSL) com base nos dados obtidos na primeira fase, cujo o objetivo foi procurar estudos disponíveis na literatura internacional, que descrevessem e caracterizassem, tanto os biomarcadores encontrados nos RCM, como outros potencialmente relevantes. No final, procedeu-se à classificação dos níveis de evidência e dos graus de recomendação para cada estudo identificado. **Resultados:** Dos 26 fármacos com RCM em Portugal, apenas 16 continham informação farmacogenómica. O biomarcador farmacogenómico mais vezes identificado foi o CYP2D6, seguido do CYP3A4. Estes resultados foram apoiados, em parte, pela RSL, que apresentou um maior número de estudos para o CYP2D6, seguido do CYP2C19. A RSL revelou também a existência outros biomarcadores relevantes, especialmente no caso da fluoxetina e da venlafaxina. Por fim, quanto ao nível de evidência e grau de recomendação, concluiu-se que a maioria dos estudos apresentam um bom nível de evidência, o que assegura a confiabilidade e conseqüentemente um bom grau de recomendação. Quanto à base de dados, os resultados obtidos foram meramente informativos, não resultando em nenhuma recomendação específica. **Conclusão:** A maior parte das variantes farmacogenómicas não são estudadas ou reconhecidas pelos testes genéticos e precisam ainda de alguma investigação científica que comprove a sua

utilidade. Assim, apenas um pequeno número de variantes é considerado aquando da prescrição de medicamentos antidepressivos. Além disso, a genotipagem do doente não é uma prática clínica comum, sendo por isso necessário um maior investimento na formação dos profissionais de saúde, no que a este assunto diz respeito.

Palavras-chave: antidepressivos, biomarcadores, depressão, farmacogenómica, farmacoterapia.

Abstract

Introduction: Depression is a common and debilitating mental disorder whose prevalence has steadily increased in the past few years. Although its pathophysiology is not well known, there are a number of hypotheses that aim to explain, in part, how this mental disorder develops. In the treatment of depression there are several alternatives, namely drugs, which work in different ways, but generally aim to achieve remission. Pharmacological therapy often has side effects or shows a lack of effectiveness, which can lead to non-adherence to the medication by the patients or even in toxicity before the remission is achieved. Therefore, it becomes important to guarantee the effectiveness and safety of the antidepressant therapy. That can be made through the identification of pharmacogenomic biomarkers that can predict the response to the antidepressant, preventing not only the occurrence of some side effects, but also the toxicity or the lack of effectiveness. **Method:** The work was developed in two phases: i) the search for pharmacogenomic biomarkers in summaries of antidepressant drugs with marketing authorization in Portugal; and ii) the undertaking of a systematic literature review based on the data obtained in the first phase, with the principal objective of finding studies in international literature that could describe and characterize the biomarkers found before and possibly identifying other relevant biomarkers. Finally, the levels of evidence and recommendation grades were classified for every study. **Results:** Among the 26 drugs with marketing authorization in Portugal, only 16 had pharmacogenomic information. The pharmacogenomic biomarker identified more frequently was CYP2D6, followed by CYP3A4. These results were mostly supported by the systematic review, which showed a greater number of studies for CYP2D6, followed by CYP2C19. The systematic review also revealed the existence of other relevant biomarkers, especially for fluoxetine and venlafaxine. Regarding the levels of evidence and recommendation grades, most of the studies considered show a good level of evidence, which guarantees the reliability and, consequently, a good recommendation grade. As for the database, the results were merely informative, resulting in no specific recommendations. **Conclusion:** Most pharmacogenomic variants are not studied or acknowledged by the genetic tests and still need more scientific research that confirm their usefulness. Therefore, only a small number of variants is considered when prescribing antidepressant drugs. Besides, genotyping of patients is not common clinical practice, and a bigger investment in the education of health professionals in this area is needed.

Keywords: antidepressants, biomarkers, depression, pharmacogenomic, pharmacotherapy

Índice

Introdução.....	1
1. Objetivos	1
1.1. Objetivo Geral	2
1.1.1. Objetivos Específicos	2
2. Estrutura da Tese	3
Capítulo 1 - Enquadramento Teórico	
A. Processo de Saúde e Doença	9
1. Sistema Nervoso Central	9
1.1. Neurónios	9
1.2. Transmissão dos Impulsos Nervosos	11
1.3. Sinapse	12
1.4. Cérebro	14
2. Depressão	16
2.1. Fisiopatologia	17
2.1.1. Neurotransmissão de Monoaminas	17
2.1.2. Desregulação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal e Resposta ao Stress	19
2.1.3. Inflamação	20
2.1.4. Neurogênese e Neuroplasticidade Reduzidas	21
2.1.5. Interação entre Stress, Inflamação e Neurogênese	22
2.1.6. Modelo do Neurocircuito	22
2.2. Sintomas e Sinais	23
2.3. Fatores de Risco	26
2.4. Medidas de Prevenção	27
2.5. Custos e Peso Socioeconómico	28
B. Terapêutica da Depressão	29
1. Terapêutica Não Farmacológica	29
1.1. Terapia Eletroconvulsiva	30
1.2. Privação Total ou Parcial do Sono (Terapia da Insónia)	32
1.3. Terapia da Luz Brilhante (Fototerapia)	33
1.4. Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)	34
1.5. Exercício Físico	36
2. Terapêutica Farmacológica	36
2.1. Classificação ATC	36
2.2. Caracterização do Grupo dos Antidepressivos	37

2.2.1.	Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Monoaminas.....	38
2.2.2.	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina.....	42
2.2.3.	Inibidores Não Seletivos da Monoamina Oxidase	46
2.2.4.	Inibidores da Monoamina Oxidase A.....	47
2.2.5.	Outros Antidepressivos	49
2.3.	Perfil de Prescrição e Utilização de Antidepressivos	53
C.	Biomarcadores.....	55
1.	Biomarcadores: Definição e Função	55
2.	Biomarcadores na Depressão	60
2.1.	Biomarcadores Não Farmacogenômicos.....	61
2.1.1.	Neuroimagem.....	61
2.1.2.	Metabólica.....	62
2.2.	Biomarcadores Epigenéticos	63
2.2.1.	Metilação do DNA	63
2.2.2.	Modificações nas Histonas.....	64
2.2.3.	microRNAs (miRNAs).....	64
2.2.4.	Biomarcadores Relacionados com a Inflamação.....	65
2.3.	Biomarcadores Farmacogenômicos	67
2.3.1.	CYP2D6	70
2.3.2.	CYP2C19	71
2.3.3.	CYP2C9	72
2.3.4.	CYP2B6	72
2.3.5.	CYP1A2	72
2.3.6.	CYP3A4 e CYP3A5.....	73
D.	Modelo Conceptual	74

Capítulo 2 - Construção da Base de Dados

A.	Construção e Pertinência da Base de Dados	77
B.	Método	78
1.	Objetivos	78
2.	Unidade de Análise	78
3.	Recolha de Dados.....	79
3.1.	Primeira Fase.....	79
3.2.	Segunda Fase.....	80
4.	Variáveis em Estudo.....	81
5.	Tratamento de Dados	81
5.1.	Recomendação para Teste Farmacogenético.....	82
5.2.	Classificação dos <i>Outcomes</i> Associados.....	82

5.3.	Classificação da Informação Adicional.....	83
6.	Considerações Éticas e Legais	84
C.	Apresentação de Resultados.....	85
Capítulo 3 - Revisão Sistemática da Literatura		
A.	Revisão Sistemática da Literatura	93
B.	Método	94
1.	Questão de Investigação.....	95
2.	Critérios de Seleção.....	95
3.	Pesquisa.....	96
4.	Seleção dos Estudos	97
5.	Processo de Recolha de Dados.....	98
6.	Análise dos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação dos Estudos	99
C.	Apresentação de Resultados.....	101
Capítulo 4 - Discussão de Resultados		
A.	Discussão Integrada dos Resultados.....	147
1.	Inibidores não seletivos da recaptção de serotonina.....	148
1.1.	Clomipramina (N06AA04)	148
2.	Inibidores seletivos da recaptção de serotonina.....	149
2.1.	Fluoxetina (N06AB03).....	149
2.2.	Citalopram (N06AB04).....	151
2.3.	Sertralina (N06AB06)	153
2.4.	Fluvoxamina (N06AB08).....	155
2.5.	Escitalopram (N06AB10).....	156
3.	Outros antidepressivos	158
3.1.	Trazodona (N06AX05)	158
3.2.	Mirtazapina (N06AX11)	159
3.3.	Bupropiona (N06AX12).....	160
3.4.	Venlafaxina (N06AX16).....	161
3.5.	Duloxetina (N06AX21).....	165
3.6.	Agomelatina (N06AX22).....	165
4.	Amitriptilina (N06AA09).....	167
5.	Paroxetina (N06AB05).....	168
B.	Limitações	168
C.	Considerações Finais.....	169
1.	Recomendações.....	174
Capítulo 5 - Conclusões e Perspetivas Futuras		
A.	Conclusões	179

B. Perspetivas Futuras.....	180
Apêndices.....	xxv
Anexos.....	xxxi

Índice de Apêndices

Apêndice I – Exemplo da Matriz N xxvii

Índice de Anexos

Anexo I – Antidepressivos com AIM em Portugal xxxi

Índice de Figuras

Figura 0.1 - Estrutura Global da Tese	3
Figura 1.1 - Estrutura de um neurónio. Adaptado de (7).....	9
Figura 1.2 - Os três tipos de neurónios. Da esquerda para a direita: neurónio multipolar, neurónio bipolar, neurónio unipolar. Adaptado de (4).....	11
Figura 1.3 - Sinapse. Adaptado de (7).....	13
Figura 1.4 - Principais divisões do cérebro. Adaptado de (5)	14
Figura 1.5 - Possíveis vias que, durante a vida, podem ajudar ao início do distúrbio depressivo. Adaptado de (32).....	27
Figura 1.6 - Localizações dos eléctrodos na terapia electroconvulsiva. Adaptado de (45)	31
Figura 1.7 - Estimulação magnética transcraniana. Adaptado de (54).....	35
Figura 1.8- Subgrupos do grupo N. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (60).....	37
Figura 1.9- Divisões do subgrupo dos antidepressivos. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)	38
Figura 1.10 - Evolução da utilização das principais substâncias ativas dos antidepressivos. Adaptado de (91).....	55
Figura 1.11 - Tipos de biomarcadores existentes. Adaptado de (89)	57
Figura 1.12 - Adaptação da dose tendo em conta o genótipo e o tipo de metabolizador dos doentes. Adaptado de (117).....	69
Figura 1.13 - Biomarcadores farmacogenómicos na terapêutica da depressão	70
Figura 1.14 - Quadro conceptual da utilização de biomarcadores farmacogenómicos no tratamento da depressão	75
Figura 3.1 – Níveis de Evidência Científica de acordo com o OCEBM. Adaptado de (135)....	99
Figura 3.2 - Fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura.....	102

Índice de Tabelas

Tabela 1.1 - Exemplos de neurotransmissores. Adaptado de (7)	13
Tabela 1.2 - Inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61).....	39
Tabela 1.3 - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61).....	43
Tabela 1.4 - Inibidores não seletivos da monoamina oxidase. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61).....	47
Tabela 1.5 - Inibidores da monoamina oxidase A. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61).....	47
Tabela 1.6 - Outros antidepressivos. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)	50
Tabela 1.7 - Exemplos de biomarcadores e onde são utilizados. Adaptado de (93)	56
Tabela 2.1 - Descrição das recomendações para testes farmacogenómicos.....	82
Tabela 2.2 - Descrição da classificação da informação adicional	83
Tabela 2.3 - Biomarcadores farmacogenómicos encontrados nos RCM	86
Tabela 2.4 - Níveis de evidência da informação encontrada nos RCMs. Adaptado de (126)...	87
Tabela 3.1 - Fármacos e as suas expressões de pesquisa respetivas.	97
Tabela 3.2 - Frequência absoluta dos artigos encontrados para cada fármaco.....	103
Tabela 3.3 - Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador	104
Tabela 3.4 – Identificação dos estudos.....	105
Tabela 3.5 - Caracterização dos estudos	118
Tabela 3.6 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 1 de 4	125
Tabela 3.7 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 2 de 4	128
Tabela 3.8 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 3 de 4	131
Tabela 3.9 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 4 de 4	135
Tabela 3.10 - Número de artigos encontrados correspondentes a cada par fármaco/biomarcador e os seus outcomes	137
Tabela 3.11 - Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos identificados na RSL	140

Lista de Abreviaturas e Convenções

5-HT – Serotonina	INR – Razão internacional normalizada
AIM – Autorização de introdução no mercado	ISRSs – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
ATC – <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>	MAO – Monoamina oxidase
AUC – <i>Area Under the Curve</i>	MeSH - <i>Medical Subject Headings</i>
AVC – Acidente vascular cerebral	miRNA – microRNA
BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro	mPFC – Medial do córtex pré-frontal
CI – Contraindicado	mRNA – RNA mensageiro
COMT – Catecol o-metiltransferase	N/A – <i>Not Available</i> ou <i>Not Applicable</i>
COX – Cicloxigenase	NA – Noradrenalina
CPIC – <i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium</i>	NET – Transportador da Norepinefrina
CRF – Fator libertador de corticotropina	NMDA – N-metil-D-aspartato
CRP – Proteína c-reativa	NR – Não recomendado
CYP – Citocromo	OCDE – Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
DA – Dopamina	OMS – Organização Mundial de Saúde
DCI – Denominação comum internacional	P – Posologia
DDD - Doses diárias definidas	PGE2 – Prostaglandina E2
DOI – <i>Digital Object Identifier</i>	PIB – Produto Interno Bruto
ECG – Eletrocardiograma	PMID – <i>PubMed Identification</i>
ECT – Terapia electroconvulsiva	POC – Perturbação obsessivo-compulsiva
Eixo HPA – Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal	PRISMA - <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
EMA – Agência Europeia do Medicamento	PTSD – Perturbação de stress pós-traumático
EMT – Estimulação magnética transcraniana	QALYs – <i>Quality-adjusted life-years</i>
EMTr – Estimulação magnética transcraniana repetitiva	RCM – Resumo das Características do Medicamento
FDA – <i>Food and Drug Administration</i>	RSL – Revisão sistemática da literatura
GABA – Ácido gama-aminobutírico	SNC – Sistema nervoso central
IBM – Informação sobre o biomarcador	SNP – Polimorfismos de nucleótido único
IDO - indoleamina 2,3-dioxigenase	T_{max} - Tempo necessário para atingir a concentração máxima
IMAO – Inibidores da monoamina oxidase	TNF – Fator de necrose tumoral

UE – União Europeia

Introdução

A depressão *major* é uma doença psiquiátrica debilitante, bastante prevalente na população em geral. Está associada a altas taxas de incapacidade, morbidade e até mesmo a aumento da mortalidade, bem como a altos custos socioeconómicos (1). As causas desta doença não estão ainda totalmente descritas, assim como a sua fisiopatologia.

A abordagem primária ao tratamento da depressão é a farmacoterapia antidepressiva. Contudo, mais de metade dos doentes não responde à primeira tentativa farmacológica e um menor número atinge a total remissão da doença. Isto resulta num processo de tentativa-erro de medicação, levando a falhas adicionais no tratamento e/ou efeitos adversos medicamentosos. Assim, são necessárias melhores abordagens quanto ao tratamento farmacológico, de modo a aumentar a probabilidade de atingir a remissão da doença no menor tempo possível e garantir a segurança do doente (2).

A farmacogenómica é uma área em ascensão que combina a farmacologia com a genómica e ajuda a avaliar o papel da genética na resposta dos doentes à medicação. O interesse nesta área e nos biomarcadores da depressão foi impulsionado pela limitada utilidade dos biomarcadores clínicos atualmente utilizados na melhoria dos *outcomes* dos doentes com depressão *major* (3).

Assim, a utilização dos biomarcadores permite individualizar o tratamento antidepressivo, com o objetivo de melhorar a recuperação e adesão ao tratamento e minimizar a probabilidade de eventos adversos (3). Além de poder representar um aporte à efetividade do tratamento, a utilização da farmacogenómica na terapia antidepressiva resulta também numa mais-valia económica e no aumento da qualidade de vida dos doentes. Ocorre uma potencial redução da polimedicação, das hospitalizações e das consultas médicas não programadas (2).

1. Objetivos

O presente trabalho dividiu-se em duas fases:

- i) A descrição dos biomarcadores farmacogenómicos identificados nos resumos das características dos medicamentos (RCM) da classe dos medicamentos antidepressivos com autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal;

- ii) Uma revisão sistemática da literatura (RSL) com vista à análise da informação disponível na literatura internacional, tanto acerca dos biomarcadores identificados inicialmente, como de outros não presentes nos RCM consultados.

1.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho consistiu em identificar, descrever, caracterizar e classificar a evidência científica associada à utilização de biomarcadores farmacogenómicos na abordagem farmacológica da depressão.

1.1.1. Objetivos Específicos

- i)* Recolher a informação farmacogenómica presente nos RCM dos antidepressivos com AIM em Portugal;
- ii)* Aplicar essa informação numa RSL, através de expressões de pesquisa controladas, de forma a obter a melhor evidência científica disponível na literatura internacional acerca dos biomarcadores farmacogenómicos estudados no contexto da depressão;
- iii)* Comparar a informação obtida na RSL com a inicialmente extraída dos RCM;
- iv)* Reunir a melhor evidência científica referente aos biomarcadores farmacogenómicos no tratamento da depressão e elaborar um conjunto de recomendações baseadas nestas informações.
- v)* Elaborar recomendações com base nos dados obtidos.

O presente projeto foi desenvolvido no âmbito de um estágio extracurricular de iniciação à investigação científica desenvolvido no Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal (POCTEP), mais precisamente na plataforma 4iE – Instituto Internacional de Investigação e Inovação do Envelhecimento, entre a Universidade de Évora e a Universidade da Extremadura, tendo resultado na elaboração da presente tese conducente à obtenção do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Algarve.

Em termos de disseminação de resultados, este trabalho integrou já duas comunicações orais em evento científico internacional, encontrando-se em execução e submissão duas publicações de resultados na forma de artigo em revistas.

2. Estrutura da Tese

Esta dissertação divide-se em cinco capítulos principais, os quais se subdividem em tópicos específicos.

O *Capítulo 1* refere-se ao enquadramento teórico do trabalho. O *Capítulo 2* refere-se à construção da base de biomarcadores farmacogenómicos contidos nos RCM dos antidepressivos com AIM em Portugal. O *Capítulo 3* diz respeito à RSL e o *Capítulo 4* à discussão dos resultados obtidos nos dois capítulos anteriores. Por fim, o *Capítulo 5* refere-se às conclusões, recomendações e perspetivas futuras. A estrutura global encontra-se apresentada na [Figura 0.1](#).

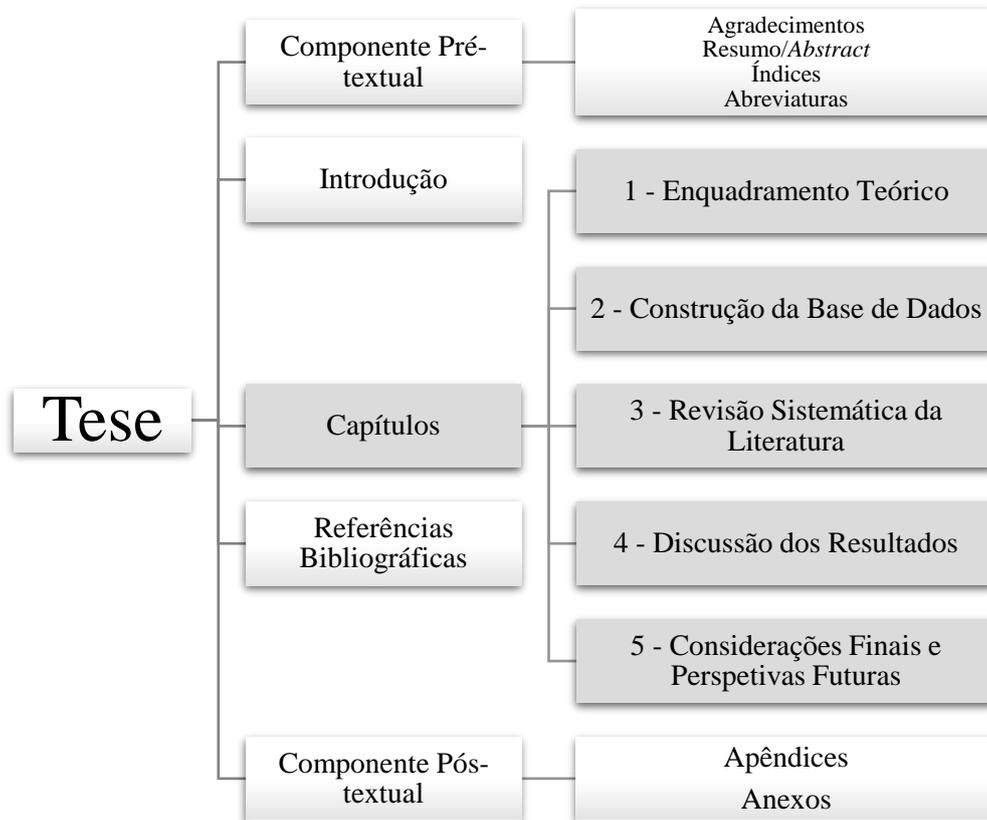


Figura 0.1 - Estrutura Global da Tese

i) **Capítulo 1** – Enquadramento Teórico

Será apresentado o enquadramento teórico da doença, da sua terapêutica e dos biomarcadores. Está dividido em três tópicos principais: **A** – Processo de Saúde e Doença; **B** – Terapêutica da Depressão; e **C** – Biomarcadores.

- No tópico **A** é desenvolvida uma breve revisão do sistema nervoso central e uma descrição dos mecanismos fisiopatológicos pelos quais ocorre a depressão, os seus sinais e sintomas, os fatores de risco e as medidas de prevenção;
- No tópico **B** apresentam-se as terapias farmacológicas e não farmacológicas atualmente utilizadas para tratar a depressão;
- O tópico **C** é dedicado aos biomarcadores, iniciando-se com uma breve introdução e caracterização dos mesmos. Em seguida, particulariza-se para a depressão e para aqueles que são atualmente utilizados e/ou têm potencial clínico, tanto na doença como no seu tratamento.

ii) **Capítulo 2** – Construção da Base de Dados

Neste capítulo são consultados todos os RCM dos antidepressivos com AIM em Portugal e é extraída a informação farmacogenómica neles contida. Descreve-se a criação de uma base de dados onde são introduzidos os fármacos antidepressivos e a informação farmacogenómica encontrada. Está dividido em três tópicos: **A** – Construção e Pertinência da Base de Dados, **B** – Método de Trabalho; **C** – Apresentação de Resultados.

iii) **Capítulo 3** – RSL

Este capítulo é dedicado à realização da RSL, utilizando a informação farmacogenómica obtida no *Capítulo 2*. Divide-se em três tópicos: **A** – RSL; **B** – Método; **C** – Apresentação de Resultados.

iv) **Capítulo 4** – Discussão dos Resultados

Toda a informação obtida através da construção da base de dados e da RSL é discutida neste capítulo. São também descritas as limitações dos dois estudos. No final, tece-se uma conclusão e algumas recomendações com base na informação descrita. Divide-se também em três tópicos: **A** – Discussão Integrada dos *Capítulos 2 e 3*; **B** – Limitações dos Estudos; **C** – Conclusões e Recomendações.

v) **Capítulo 5** – Considerações Finais

Por fim, neste capítulo é elaborada uma conclusão global da tese, seguida das perspetivas futuras. Divide-se em dois tópicos: **A** – Conclusões; **B** – Perspetivas Futuras.

Capítulo 1

Enquadramento Teórico

A. Processo de Saúde e Doença

1. Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso é o sistema responsável pela monitorização e resposta aos estímulos internos e externos do ser humano, processamento da informação sensorial e iniciadores de resposta (por exemplo, os movimentos voluntários), regulação e coordenação da homeostase, percepção, comportamento, memória e consciência, e controlo dos músculos e glândulas. É dividido em sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico: o primeiro é composto pelo cérebro e medula espinhal e o segundo é composto por nervos cranianos, nervos raquidianos (ou nervos espinhais) e pelo sistema nervoso autónomo (4–7).

1.1. Neurónios

Os neurónios são as unidades funcionais do sistema nervoso e são compostos por três partes: o corpo celular e dois tipos de prolongamentos, dendritos e axónios ([Figura 1.1](#)). Organizam-se para formar redes complexas que desempenham as funções do sistema nervoso (4).

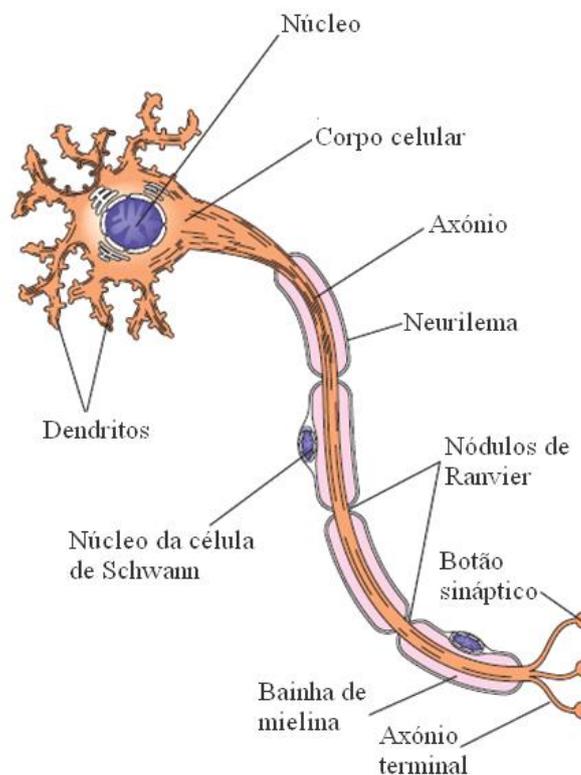


Figura 1.1 - Estrutura de um neurónio. Adaptado de (7)

Existem vários tipos de neurónios, cuja classificação pode ser efetuada, quer de acordo com a sua função, quer com a sua estrutura.

A classificação funcional considera a direção em que são conduzidos os potenciais de ação. Os neurónios, de acordo com esta classificação, podem dividir-se em (4):

- **Neurónios aferentes** ou **sensoriais**: neurónios que conduzem o potencial de ação para o SNC através dos nervos cranianos ou dos nervos raquidianos (4,7);
- **Neurónios eferentes** ou **motores**: neurónios que conduzem os potenciais de ação do SNC para os músculos ou glândulas (4,7);
- **Neurónios de associação** ou **interneurónios**: neurónios que conduzem os potenciais de ação de um neurónio para o outro dentro do SNC (4).

A classificação estrutural considera o número de prolongamentos que saem do corpo celular neuronal. Assim, de acordo com esta classificação, os neurónios podem dividir-se em ([Figura 1.2](#)) (4):

- **Neurónios multipolares**: estes neurónios contêm vários dendritos que comunicam diretamente com o corpo celular e um único axónio. A maioria dos neurónios no SNC são multipolares (4,7);
- **Neurónios bipolares**: estes neurónios contêm um dendrito principal e um axónio. Localizam-se em alguns órgãos sensoriais, como sejam a retina, o olho e a cavidade nasal (4,7);
- **Neurónios unipolares**: estes neurónios têm um prolongamento que se divide em dois ramos, um axonal (que se dirige para o SNC) e um periférico (que se dirige para a periferia, ramificando-se em recetores sensoriais). Esses dois ramos funcionam como um único axónio. São os neurónios sensoriais (4,7).

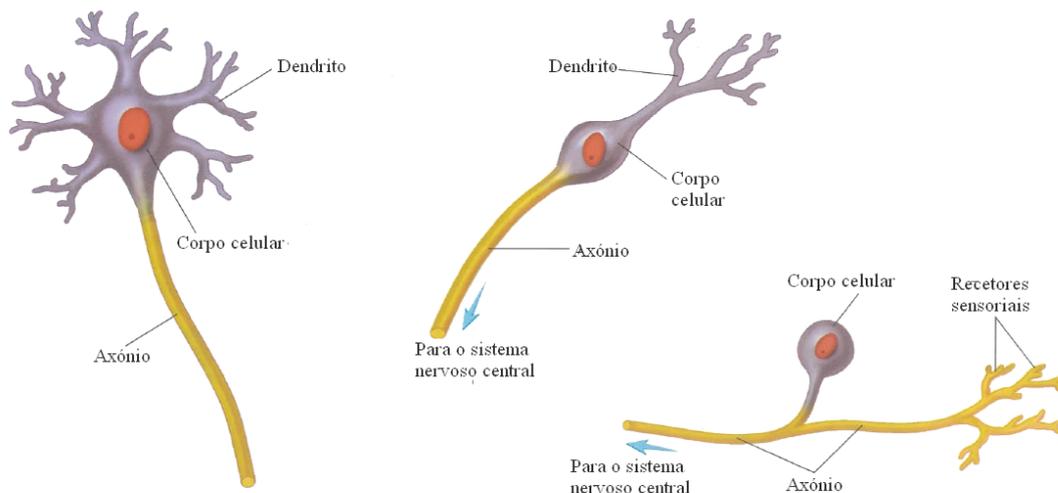


Figura 1.2 - Os três tipos de neurónios. Da esquerda para a direita: neurónio multipolar, neurónio bipolar, neurónio unipolar. Adaptado de (4)

Os neurónios constituem o tecido nervoso, o qual se organiza de modo que os axónios formem feixes e que os corpos celulares, bem como os seus dendritos se disponham em grupos. Os feixes de axónios paralelos e as suas bainhas de mielina são esbranquiçados e designam-se por substância branca. Os conjuntos de corpos celulares neuronais e axónios não mielinizados são de cor mais acinzentada e designam-se por substância cinzenta (4).

1.2. Transmissão dos Impulsos Nervosos

Para que o SNC seja eficiente, as células nervosas têm de comunicar umas com as outras e com as restantes estruturas do organismo. A informação gerada tem depois de ser transportada através dos neurónios sensoriais, tendo o SNC de processar a informação antes de iniciar a resposta através dos neurónios motores. A informação processada pode então ser transportada através de meios elétricos e/ou químicos. As células nervosas são as únicas células do corpo que geram e conduzem sinais elétricos, denominados impulsos nervosos (7).

Estes impulsos, também conhecidos como potenciais de ação, constituem importantes meios pelos quais as células transferem informação de uma parte para a outra do corpo. Os potenciais de ação com origem no encéfalo e na medula espinal são conduzidos a músculos e glândulas, de modo a regular as suas atividades. A transmissão destes impulsos nervosos resultam do movimento de iões através da membrana dos neurónios (4,7).

1.3. Sinapse

As sinapses ([Figura 1.3](#)) são junções especializadas entre duas células que permitem a transmissão controlada de um sinal elétrico ou químico entre uma célula nervosa pré-sináptica e uma célula-alvo pós-sináptica (8). A célula pré-sináptica é a que transporta os potenciais de ação para a sinapse, enquanto a célula pós-sináptica fica encarregue do transporte dos potenciais de ação para longe da sinapse (4).

Existem dois tipos de sinapses: sinapses elétricas e sinapses químicas. Nas **sinapses elétricas**, ocorre um fluxo a nível local, entre células adjacentes. Este fluxo pode gerar uma corrente local, originando um potencial de ação na célula adjacente. Estas sinapses encontram-se no músculo cardíaco e em muitos tipos de músculo liso. Nas **sinapses químicas** os potenciais de ação no terminal pré-sináptico (formado a partir da extremidade do axónio da célula pré-sináptica) provocam a libertação de neurotransmissores (4).

Durante a ocorrência da sinapse química, a atividade de um neurónio afeta as características da membrana da outra célula nervosa. Como mencionado acima, a comunicação ocorre entre o neurónio pré-sináptico e o neurónio pós-sináptico. Entre a membrana pré-sináptica e a membrana pós-sináptica, localiza-se a fenda sináptica, local onde são libertados os neurotransmissores, os quais se difundem através desta e se ligam de forma reversível a recetores da membrana pós-sináptica. O efeito pode ser excitatório ou inibitório, dependendo do tipo de neurotransmissor e do tipo da membrana pós-sináptica (4,7).

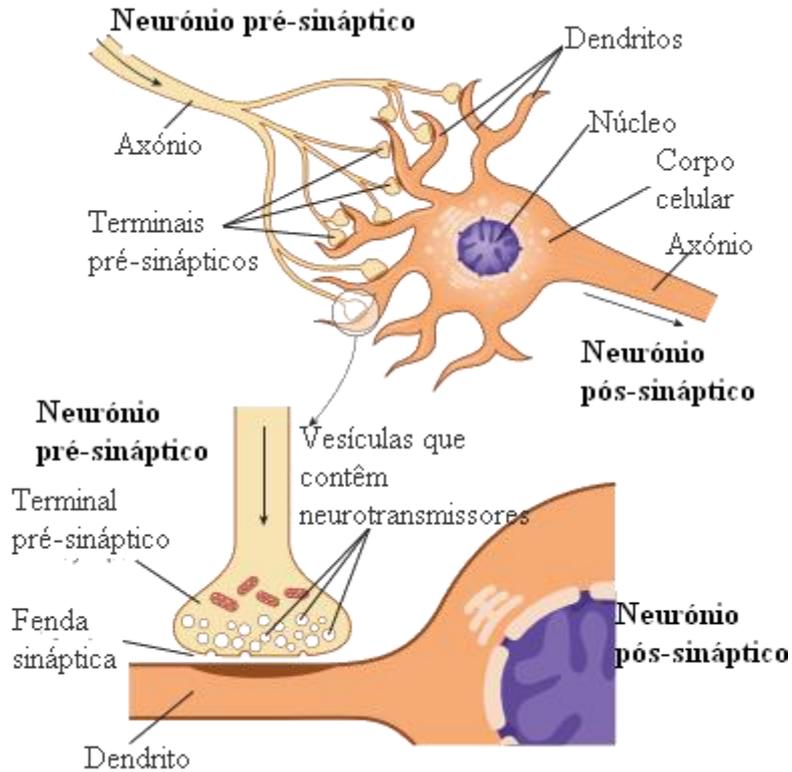


Figura 1.3 - Sinapse. Adaptado de (7)

Os neurotransmissores ([Tabela 1.1](#)) podem também ser metabolizados pela ação de enzimas, difundirem-se da sinapse ou serem transportados de volta ao neurônio pré-sináptico (recaptação). Este último fenômeno levou ao desenvolvimento de uma classe de fármacos antidepressivos conhecida como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (7).

Tabela 1.1 - Exemplos de neurotransmissores. Adaptado de (7)

Neurotransmissores	
Acetilcolina	Glicina
Dopamina	Histamina
Adrenalina (epinefrina)	Noradrenalina (norepinefrina)
Ácido gama-aminobutírico (GABA)	Serotonina

Uma sinapse funcional é um pré-requisito essencial de todo o processamento nervoso, incluindo funções cognitivas como a aprendizagem ou a memória (8).

1.4. Cérebro

O SNC é constituído pelo cérebro e pela medula espinal. O cérebro representa uma estrutura complexa e delicada que se divide em vários elementos. Existem seis divisões principais no cérebro adulto, mais corretamente denominado como encéfalo: o cérebro, o diencéfalo, o cerebelo, o mesencéfalo, a protuberância e o bolbo raquidiano ([Figura 1.4](#)) (5). O **cérebro** forma a maior parte do encéfalo, sendo composto pela substância branca (composta por axónios), a qual é coberta pela substância cinzenta (composta pelos corpos celulares neuronais). Separa-se em dois hemisférios, conectados por uma massa de substância branca, denominado corpo caloso. É através do corpo caloso que a informação passa de um lado para o outro do cérebro (4,5,9).

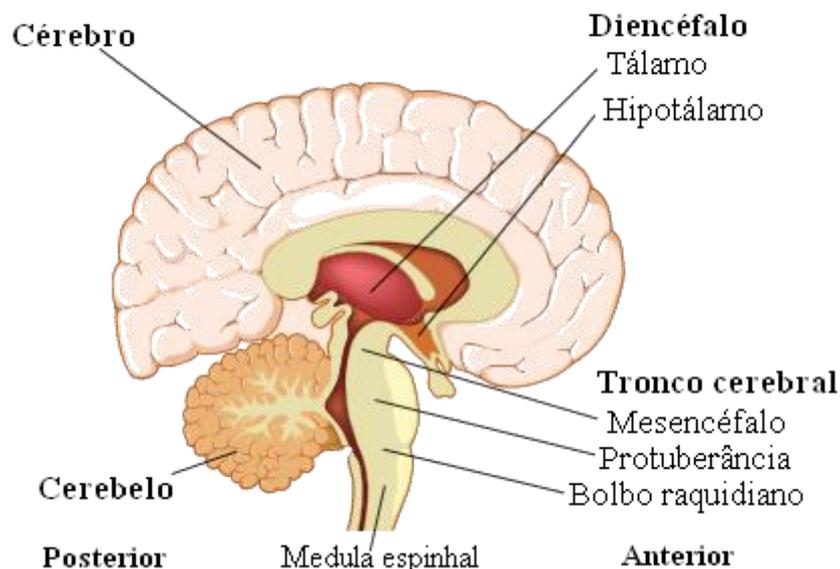


Figura 1.4 - Principais divisões do cérebro. Adaptado de (5)

Cada hemisfério está dividido em quatro lobos: lobo frontal, lobo parietal, lobo temporal e lobo occipital. O lobo frontal está relacionado com a função motora voluntária, a motivação, a agressão, o sentido do olfato e o humor. Neste lobo está também presente a área de *Broca*, responsável pela construção de frases e expressão linguística. O lobo parietal é o principal centro de receção e avaliação de informação sensorial, excetuando o olfato, a audição e a visão. O lobo occipital atua na receção e integração de estímulos visuais. O lobo temporal recebe e avalia os estímulos auditivos e olfativos (é o principal centro de perceção do cheiro) e desempenha um papel importante na memória. Além disso, nele está presente a área de *Wernicke*, responsável pelo vocabulário e compreensão (4,5). O **diencéfalo** é a parte do encéfalo que se encontra entre o cérebro e o tronco

cerebral. É constituído pelo tálamo e pelo hipotálamo. O tálamo representa a maior porção do diencéfalo e é uma massa de substância cinzenta, onde os neurónios aferentes (sensoriais) realizam a sinapse com neurónios talâmicos e que, por sua vez, enviam projeções do tálamo para o córtex cerebral. Pode, por isso, ser considerado uma “estação retransmissora” dos impulsos sensoriais. Também influencia o humor e os movimentos globais do corpo associados com emoções fortes, como o medo ou a raiva. Já o hipotálamo desempenha um papel importante no controlo do sistema endócrino, uma vez que recebe a informação dos nervos sensoriais provenientes de vários órgãos do corpo. Esta informação despoleta uma resposta nos sistemas endócrino e nervoso autónomo. Além disso, influencia e/ou regula ainda: o metabolismo, a temperatura corporal, a reprodução, as respostas aos estímulos agressivos e a produção de urina. Tem também importância em funções relacionadas com as emoções e com o humor, como o prazer sexual, a raiva ou o medo (4,5,9). O **cerebelo** tem uma estrutura semelhante à do cérebro. Posiciona-se abaixo deste e liga-se ao tronco cerebral. Está envolvido no equilíbrio e movimentos oculares, assim como no controlo da postura, do balanço, da locomoção e da coordenação motora fina (que produz movimentos suaves). Além disso, tem ainda uma função no planeamento, na prática e na aprendizagem de movimentos complexos (4,5). O **tronco cerebral** é constituído pelo mesencéfalo, o bolbo raquidiano e a protuberância. Este conecta a medula espinal com o resto do cérebro, sendo responsável por muitas funções essenciais, como reflexos essenciais à sobrevivência. Logo, lesões em áreas do tronco cerebral levam com frequência à morte (4).

a. Mesencéfalo

O mesencéfalo é a região mais pequena do tronco cerebral. Situa-se entre a protuberância e o diencéfalo. O mesencéfalo contém vários centros de reflexos, que estão associados ao controlo de movimentos dos olhos e cabeça em resposta ao estímulo visual. Além disso, está envolvido em várias funções relacionadas com a audição, vias de sensibilidade superficial e profunda, manutenção do tónus muscular e coordenação dos movimentos, e na regulação e coordenação inconscientes das atividades motoras (4,5).

b. Bolbo raquidiano

O bolbo raquidiano é a parte mais inferior do tronco cerebral. É também um centro de diversos reflexos, como os que estão envolvidos na regulação do ritmo cardíaco, diâmetro dos vasos sanguíneos, respiração, deglutição, vômito, tosse e espirro. Alguns núcleos do

bolbo raquidiano estão envolvidos em funções como o equilíbrio, a coordenação e a modulação dos impulsos associados aos estímulos sonoros vindos do ouvido interno (4,5).

c. Protuberância

A protuberância encontra-se entre o mesencéfalo e o bolbo raquidiano. A protuberância contém áreas importantes no controlo dos movimentos e ritmo respiratórios. Além disso a protuberância ajuda ainda a passar a informação entre o cérebro e o cerebelo, como a coordenação do movimento voluntário (4,5).

2. Depressão

A depressão é considerada uma das doenças do foro mental mais comuns e debilitantes. É caracterizada por défices cognitivos, deficiência na regulação emocional, na memória, na função motora, na motivação e nos sintomas neurovegetativos, podendo inclusive causar incapacidade severa. Além disto, este transtorno pode causar outras incapacidades, uma vez que indivíduos que sofram de depressão têm uma maior probabilidade de desenvolver doenças crónicas e até mesmo de cometer suicídio, bem como de problemas de adesão à terapêutica, seja desta ou de outras doenças (10,11).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2015 estimou-se que 4,4% da população mundial sofria de depressão, cerca de 322 milhões de pessoas. A prevalência varia de acordo com a idade, atingindo o seu pico na idade adulta: 7,5% em mulheres e 5,5% em homens, ambos entre os 55 e os 74 anos. A depressão é também a doença mental mais comum na população mais velha (11,12). Alguns autores defendem a hipótese de que as mulheres, os idosos e as pessoas com níveis de educação mais baixos têm uma maior possibilidade de sofrer de depressão e ansiedade (13).

Em Portugal, não há muitos dados disponíveis quanto à prevalência da depressão. Contudo, um estudo de 2001 revelou uma prevalência de 14,9% da doença na população geral. Outro de 2017 mostrou uma prevalência de 42% na população mais envelhecida, para a qual contribuem fatores como o sexo feminino, um baixo nível de escolaridade e o estado civil solteiro. Todavia, o número de doentes com perturbações mentais, como depressão, ansiedade e demência, registados nos cuidados de saúde primários, tem vindo a aumentar desde 2011 (12,14,15).

Ainda nesta linha, verificou-se, através de uma análise de dados de 2014, que a prevalência da depressão, em Portugal, aumentava inversamente ao nível de escolaridade e de rendimentos, ou seja, era mais prevalente nas pessoas mais pobres e com níveis baixos de escolaridade, assim como de rendimentos, indo de encontro aos resultados anteriormente referidos. Essa mesma análise evidenciou ainda que 38,7% das pessoas com sintomas depressivos estavam aposentadas e 70% eram mulheres, e que 21% das pessoas que não tinham completado qualquer nível de ensino apresentavam sintomas depressivos (16).

A análise anterior revelou também que é nas regiões do Alentejo e Centro que se concentram a maioria dos doentes com perturbações psiquiátricas (cerca de 13,4% e 13,2%, respetivamente) (16).

Existem ainda outros estudos que demonstram que a população portuguesa apresenta um bom nível de saúde mental. Contudo, quando se restringe esta análise apenas a desempregados, observa-se que o nível de saúde mental é ligeiramente inferior (17). Além disso, também os mais jovens e com um nível de escolaridade mais elevado apresentam uma pior saúde mental, o que pode ser justificado pelas expectativas não realizadas quanto ao mercado de trabalho (16).

2.1. Fisiopatologia

A etiologia da depressão permanece desconhecida. Contudo, sabe-se que implica fatores psicossociais, genéticos, epigenéticos, neuroendócrinos e neuroimunológicos (18). Quanto à sua fisiopatologia, e apesar dos avanços na neurociência, esta ainda não foi totalmente elucidada. Sabe-se que apresenta vários mecanismos que podem ser organizados de acordo com o nível de neuroquímica e de patologia ao nível do órgão e dos tecidos (10). Os mecanismos associados à fisiopatologia da depressão encontram-se sinteticamente apresentados em seguida.

2.1.1. Neurotransmissão de Monoaminas

Este mecanismo descreve a hipótese de que a depressão é causada por uma alteração nos níveis de uma ou mais monoaminas, como a serotonina (5-HT), a noradrenalina (NA) e a dopamina (DA). Estudos mostram que os metabolitos de serotonina estão reduzidos nos doentes diagnosticados com depressão e que os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas aumentam os níveis de serotonina no cérebro. Além disso, o tratamento

crónico regula negativamente os recetores pré-sinápticos, aumentando a probabilidade de haver libertação de 5-HT (ou serotonina), o que leva a uma resposta antidepressiva (10). Outra hipótese descreve o facto de existirem anomalias genéticas na neurotransmissão de serotonina. A região polimórfica 5-HTTL, presente no gene SLC6A4 que codifica o transportador de serotonina, pode apresentar um genótipo (*short/short*) que está associado a uma redução da expressão de serotonina, o que conduz a uma maior vulnerabilidade para a depressão. Similarmente a este, o polimorfismo G(-1019) na região promotora do gene HTR1A, que controla a expressão de 5HT1A, está associado a uma expressão reduzida do recetor 5HT1A, resultando numa menor expressão de serotonina, tendo o mesmo efeito acima descrito (10).

Existem também evidências de que alguns sintomas da depressão, como a anedonia e a baixa motivação, estão relacionados com o mau funcionamento da via mesolímbica. Esta via consiste na conexão dos neurónios dopaminérgicos, originados na área tegmental ventral, ao sistema límbico através do núcleo accumbens e está envolvida nas respostas a estímulos internos e externos, causados por aprendizagem associativa e repetição. A libertação da dopamina no núcleo accumbens através desta via acontece como resposta a uma recompensa natural, como a água ou a comida, por exemplo (10,19,20).

Outra teoria defende que a depressão é um transtorno da via mesolímbica. Este transtorno é causado pelo facto de o indivíduo ter sofrido stress ou perda, o que pode levar a um *shutdown* dessa via. Ainda em linha com este estudo, outros mostram que o stress crónico causa mudanças neuroadaptativas na via mesolímbica, causando alterações na expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e neuroplasticidade (10).

A serotonina, a noradrenalina e a dopamina estão interrelacionadas e por isso afetam as concentrações umas das outras no cérebro. Isto significa que estes neurotransmissores não operam sozinhos e que os seus sistemas estão conectados. Logo, uma alteração num destes neurotransmissores irá certamente afetar o funcionamento dos outros dois (10).

Por fim, tem crescido um interesse no sistema glutamatérgico como um possível alvo para o tratamento da depressão, através do uso da cetamina, um antagonista do recetor NMDA. O recetor NMDA (N-metil-D-aspartato) desempenha um papel importante na formação da memória, na neuroproteção e na neuroplasticidade, detendo um sítio de ligação para o glutamato. Por sua vez, o glutamato é o neurotransmissor excitatório principal e também o percussor na síntese de GABA (ácido gama-aminobutírico), o principal neurotransmissor inibitório. O uso da cetamina vai induzir uma libertação significativa

de glutamato nos neurónios pré-sinápticos ao melhorar o disparo dos neurónios glutamatérgicos, atingindo rapidamente efeitos antidepressivos. Além disso, ocorre também um aumento da neuroplasticidade, o que contribui para os efeitos desejados. Isto indica então que o glutamato pode estar envolvido na regulação emocional, possivelmente através da manutenção da neuroplasticidade (10,21–23).

2.1.2. Desregulação do Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal e Resposta ao Stress

É de conhecimento geral que o stress e a depressão estão normalmente associados. Episódios stressantes podem aumentar os eventos depressivos em indivíduos vulneráveis. Recentemente, várias anomalias no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA) associadas a uma resposta hiperativa devido ao stress foram encontradas em doentes com depressão. Algumas dessas anomalias incluem a hipersecreção do fator de libertação da corticotrofina (CRF), o dano do *feedback* negativo do eixo HPA, o aumento das glândulas adrenais, o hipercortisolismo e a diminuição da supressão do cortisol em resposta à dexametasona (10).

O aumento dos níveis de cortisol altera certas áreas do cérebro como o medial do córtex pré-frontal (mPFC), que está envolvido no funcionamento executivo e no processamento emocional; o hipocampo, que está envolvido na memória e aprendizagem; e a amígdala cerebelosa, que está também envolvida no processamento emocional. O stress crónico leva a um aumento dos níveis de cortisol, o que diminui a atividade do mPFC. Sucede-se então um processamento emocional e cognitivo inadequado, assim como um aumento da reatividade ao stress (10).

Outra hipótese prende-se com o facto de que, num indivíduo vulnerável com uma predisposição para respostas negativas ao stress, fatores repetitivos podem fazer com que essa vulnerabilidade se manifeste. Observando o exemplo acima mencionado, indivíduos que apresentem o genótipo *s/s* do polimorfismo 5-HTTL têm mais tendência a reagir a situações stressantes e também uma maior probabilidade de desenvolver depressão. Resumindo, a predisposição genética em si não é suficiente para causar depressão, sobretudo até o indivíduo estar exposto a fatores de stress (10).

Existe ainda outra teoria, a da psicodinâmica da depressão, que descreve a doença como uma resposta à perda de um estado ideal. É mais comum em doentes que tenham uma

predisposição biológica, como temperamento ou um eixo HPA hiperativo, e uma predisposição psicológica (10).

A teoria cognitiva explica a depressão como resultado de uma cognição patológica, que afeta a percepção que um indivíduo tem do mundo. Esta cognição patológica pode ocorrer devido à perda, ao trauma ou a um stress precoce, tornando o indivíduo vulnerável cognitivamente e assim predisposto a episódios depressivos. Isto leva a que o indivíduo perceba os estímulos externos como negativos, ignorando os estímulos positivos, o que conduzirá à anedonia, perda de motivação, ruminação mental (retorno de pensamentos) e depressão (10).

Em suma, todos estes modelos mostram que o stress precoce tem um efeito duradouro no eixo HPA, causando uma sensibilidade biológica a fatores de stress. Os fatores psicológicos podem também predispor para efeitos depressivos. Além disso, outros estudos têm mostrado que as adversidades no início de vida levam a mudanças estruturais e funcionais, como por exemplo o fascículo uncinado, que conecta a amígdala com o mPFC. Logo, um fator de stress psicológico pode levar a alterações de desenvolvimento nestes circuitos, criando uma predisposição para a depressão (10).

2.1.3. Inflamação

Alguns estudos reportam níveis altos de biomarcadores inflamatórios em doentes com depressão, como IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , proteína C-reativa (CRP) e prostaglandina E2 (PGE2). A produção de citocinas como a IL-1 β , IL-6 e TNF- α aumentou na presença de stress psicológico, comprovando que existe um *feedback* positivo entre a inflamação e a depressão (10).

Esta hipótese foi pela primeira vez descrita por Smith (1991), que propôs que o stress psicológico, em conjunto com fatores genéticos (como por exemplo uma menor tolerância ao stress), aumenta a produção de citocinas, como as mencionadas acima, e leva ao aparecimento de sintomas depressivos quando certos sistemas neurobiológicos, tais como o eixo HPA ou a transmissão serotoninérgica, são afetados (24). Contudo, e embora existam já vários estudos que demonstrem que as citocinas pró-inflamatórias são expressas em grande quantidade nos doentes com depressão, nem todos os doentes apresentam valores anormais destas citocinas (25).

A expressão excessiva de citocinas inflamatórias, especialmente durante longos períodos de tempo e nos doentes que não respondem à medicação antidepressiva, pode levar a consequências adversas a longo prazo, especialmente no sistema cardiovascular. Além disso, o desequilíbrio imunológico desencadeia disfunções em vários processos, como por exemplo no metabolismo ou na neurotransmissão, e danifica a neurogênese e a neuroplasticidade. Estas citocinas (e consequente produção aumentada de glucocorticoides) desregulam também as neurotrofinas (como o BDNF e o fator de crescimento nervoso), bem como a neurogênese durante e após o doente ter sido submetido ao stress (25). Embora seja uma hipótese recente, esta é já apresentada em diversas fontes bibliográficas. No entanto, são precisos mais estudos que consigam elucidar, ao certo, o mecanismo pelo qual a inflamação pode ser a origem da depressão.

2.1.4. Neurogênese e Neuroplasticidade Reduzidas

O cérebro possui plasticidade, o que permite a rápida criação e eliminação de sinapses, assim como a alteração de circuitos funcionais. Um dos fatores moleculares necessários para uma plasticidade saudável é o fator neurotrófico derivado do cérebro, mencionado anteriormente. O BDNF é uma neurotrofina que promove a sobrevivência de neurónios já presentes no cérebro e o crescimento e diferenciação de novos neurónios e sinapses (10).

Foram encontrados níveis baixos de BDNF em doentes com depressão, o que indica que uma redução da produção de BDNF e uma reduzida neuroplasticidade podem estar envolvidos na fisiopatologia da depressão. Em paralelo, os efeitos dos antidepressivos estão associados a um aumento da neurogênese. A fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina, mostrou um aumento da expressão do mRNA do BDNF no giro do hipocampo, na área tegmental ventral e no núcleo accumbens (10).

Assim, a neurogênese e a neuroplasticidade envolvidas na resposta antidepressiva levam à hipótese de que os antidepressivos restabelecem o estado inicial de plasticidade do cérebro, levando a que um indivíduo com depressão consiga alterar os circuitos de resposta a sinais externos. Resumindo, os doentes com depressão carecem da habilidade normal de adaptação através da neuroplasticidade e um tratamento eficaz pode contribuir para o seu restabelecimento (10).

2.1.5. Interação entre Stress, Inflamação e Neurogênese

Existe uma interação forte entre a resposta a fatores de stress, inflamação e neurogênese. Acredita-se que um aumento da inflamação possa desencadear a depressão através da redução da complexidade dendrítica, o que resulta numa conectividade funcional reduzida no processamento do afeto. Os estados afetivos são construções psicofisiológicas compostas por dimensões subjacentes como a valência, que representa a avaliação de positivo a negativo do estado experienciado; a intensidade motivacional, que é a força de vontade de avançar ou afastar de um certo estímulo; e a excitação, que pode ser avaliada subjetivamente e através da ativação do sistema nervoso simpático. Quando afetado, o sistema de regulação do afeto não é capaz de processar adequadamente afetos negativos ou depressivos (10,26).

As citocinas inflamatórias reduzem os níveis de monoaminas nos doentes com depressão, através do metabolismo rápido do triptofano, um precursor essencial de serotonina. As citocinas como IFN- α , IFN- γ , IL-1, TNF- α e PGE2 induzem a atividade da enzima IDO (indoleamina 2,3-dioxigenase), que metaboliza a síntese de serotonina, levando a um aumento do metabolismo do triptofano. Havendo uma redução deste precursor, haverá menores níveis de serotonina e com isso um aumento dos sintomas depressivos (10).

Outra das hipóteses mostra que, além do que foi mencionado acima, as citocinas, juntamente com os glucocorticoides, podem reduzir também a neurogênese. Normalmente, o núcleo dorsal da rafe, onde se dá a síntese de serotonina, envia projeções serotoninérgicas para o hipocampo. Quando exposto a fatores de stress incontornáveis, existe uma denervação dessas projeções, o que causa uma redução das células “novas” no giro dentado do hipocampo (10).

2.1.6. Modelo do Neurocircuito

Através da neuroimagem, foram descobertas alterações na conexão funcional nos circuitos neurais envolvidos na regulação do afeto em doentes com depressão. A regulação do afeto pode ser explicada neurologicamente através de um mecanismo que compreende a interconexão entre as áreas límbicas e as regiões corticais. As áreas límbicas medeiam as emoções não processadas, enquanto as áreas do córtex pré-frontal medeiam o processamento cognitivo das emoções. Assim, a depressão pode ser causada por um fenómeno ascendente, em que há uma hiperatividade crónica do tronco cerebral

e onde o centro límbico sobrecarrega a capacidade do córtex; ou, por outro lado, através de um fenómeno descendente, onde a baixa atividade ou baixa conexão no córtex impede a inibição necessária da atividade límbica normal (10).

De acordo com o modelo do fenómeno descendente descrito acima, o estudo de neuroimagens de doentes com depressão mostrou um volume reduzido do córtex pré-frontal, especialmente o córtex pré-frontal subgenual, na amígdala, na gânglia basal e no hipocampo. Isto pode dever-se a um hipercortisolismo induzido pela hiperatividade do eixo HPA, que por sua vez, conduz a neurotoxicidade (10).

Embora a fisiopatologia da depressão ainda não tenha sido completamente descrita, sabe-se que estrutura psicológica de cada pessoa é importante para perceber que estímulos desencadeiam emoções negativas e como essas emoções são processadas. Por exemplo, emoções negativas poderão ser intoleráveis para alguém com baixa tolerância à angústia devido a distorções cognitivas. Estes mecanismos psicológicos “organizam” os processos que envolvem a interconexão entre regiões do cérebro, as quais abrangem os centros subcorticais do afeto e emoção, bem como áreas corticais que processam estas emoções. Além disso, deve ter-se em conta a presença da predisposição genética, de uma resposta excessiva a fatores de stress ou de uma hiperatividade do eixo HPA (10).

2.2. Sintomas e Sinais

Sendo a depressão uma doença muito heterogénea e com várias apresentações clínicas, os seus sintomas individuais podem variar, assim como responder de forma diferente ao tratamento antidepressivo (27).

É necessário um diagnóstico correto da doença e, para este, são necessários sintomas específicos, bem como indicadores para a sua confirmação. São utilizadas várias escalas de avaliação destes sintomas, muitas delas para avaliar a severidade da depressão. Encontram-se descritos diversos sintomas da depressão, tais como (27,28):

- Insónia;
- Hipersónia;
- Tristeza;
- Irritabilidade;
- Ansiedade/tensão;
- Humor reativo;
- Variação de humor diurna;
- Alteração à qualidade do humor;
- Alteração de apetite;
- Alteração de peso;
- Alteração na concentração;

- Sentimento de culpa/inutilidade;
- Autocrítica;
- Pessimismo;
- Ideação suicida;
- Perda de interesse;
- Perda de energia;
- Perda de prazer;
- Perde de interesse sexual;
- Retardamento psicomotor;
- Agitação psicomotora;
- Queixas somáticas;
- Fadiga;
- Excitação simpática;
- Pânico/fobia;
- Problemas gastrointestinais;
- Sensibilidade interpessoal;
- Paralisia;
- Incapacidade de sentir.

Os sintomas mais comuns são a insônia moderada, o sentimento de tristeza, a alteração na concentração ou a dificuldade em tomar decisões, o sentimento de culpa/inutilidade, a perda de energia e a perda de interesse (28).

A depressão apresenta também sinais físicos objetivos que ocorrem com alguma consistência e frequência. Enquanto que os sintomas podem ser subjetivos, estes sinais observados por clínicos podem, em conjunto com a descrição dos sintomas, melhorar tanto a utilidade do diagnóstico como a especificidade do tratamento prestado. Entre os sinais mais importantes sinais de depressão observam-se (29):

- Tensão muscular;
- Torcer as mãos;
- Lacrimejar e lamentação;
- Repetir-se várias vezes de maneira monótona;
- Frases expressivas de miséria;
- Humor triste;
- Concentração reduzida;
- Retardamento psicomotor;
- Evidência de perda de peso;
- Taquicardia;
- Boca/língua seca;
- Palmas das mãos e/ou extremidades corporais transpiradas;
- Pele húmida e fria;
- Palidez;
- Dilatação da pupila;
- Tremores;
- Flutuações na pressão arterial.

2.3. Fatores de Risco

Alguns autores descrevem dois tipos de fatores de risco: os específicos e os não específicos, e assumem que estes fatores estão associados a uma maior probabilidade de desenvolver depressão ([Figura 1.5](#)). De acordo com a componente empírica, os fatores de risco específicos são os fatores que estão associados a um maior risco de depressão, enquanto os fatores de risco não específicos estão associados a uma probabilidade de desenvolver uma variedade de doenças, entre as quais a depressão (30).

Particularizando para as crianças e adolescentes, os fatores de risco específicos incluem o facto de ter um familiar com depressão, baixa autoestima, uma imagem negativa de si mesmo, baixo apoio social, mecanismos de *coping* desajustados e ser do sexo feminino. Contudo, de notar que nem todas as crianças/adolescentes com familiares depressivos desenvolvem a doença. Os fatores de risco não específicos incluem a pobreza, a exposição a violência, a maus-tratos e a instabilidade familiar (30,31).

No que respeita à população mais velha, alguns estudos mostram que a depressão é mais frequente entre as mulheres e indivíduos com incapacidades, em luto recente, com problemas de sono ou histórico de depressão. Outros fatores de risco são um acesso limitado à educação, um estilo de vida prejudicial (como o consumo abusivo de bebidas alcoólicas, o consumo de tabaco, a inatividade física, a obesidade, entre outros), um fraco apoio social, problemas financeiros, falta de confiança, problemas de saúde crónicos e eventos de vida marcantes (como morte, divórcio, mudança de habitação, entre outros). Estes fatores de risco não levam à depressão por si só; em vez disso, cada um facilita a exposição a mais fatores de risco, desencadeando uma cascata de eventos que poderão levar ao início da doença (32–34) .

Além disso, e como foi referido acima, a presença de certos polimorfismos (como o polimorfismo no gene 5-HTT ou o polimorfismo G(-1019) na região promotora do gene HTR1A) pode reduzir a capacidade de um indivíduo conseguir lidar com o stress psicossocial ou fisiológico, tornando-o mais suscetível à depressão (10,35).

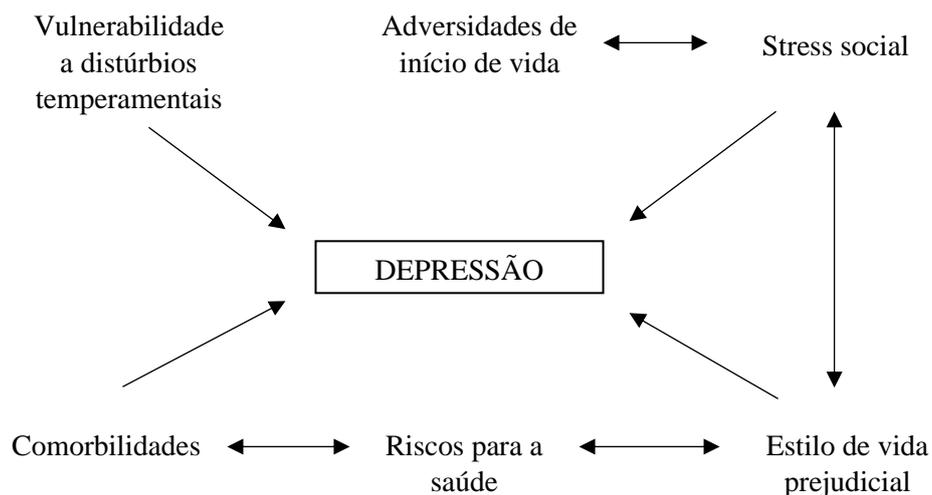


Figura 1.5 - Possíveis vias que, durante a vida, podem ajudar ao início do distúrbio depressivo. Adaptado de (32)

2.4. Medidas de Prevenção

A evidência da efetividade da prevenção da depressão não é clara. A literatura mostra resultados muito genéricos quanto à prevenção universal (dirigida para todos os grupos) e resultados mais promissores quanto à prevenção em grupos de jovens de alto risco (36). A literatura encontrada refere-se sobretudo à prevenção da depressão em crianças, jovens e idosos.

Existem três categorias de intervenções preventivas: as intervenções preventivas universais, que têm como alvo toda a população; as intervenções preventivas seletivas, que têm como alvos subgrupos com risco de desenvolver a patologia; e as intervenções preventivas indicadas, que têm como alvo os indivíduos com um maior risco de desenvolver a patologia, com base em sintomas mas que continuam sem diagnóstico clínico. Para os indivíduos que já têm ou tiveram a doença, é importante garantir que não ocorrem recidivas. Nestes casos, pode ser realizada uma prevenção secundária, que será abordada adiante, embora a efetividade destas intervenções não esteja bem esclarecida, ainda que resultados preliminares apontem para o seu benefício (31,32,37).

Dado que o risco de depressão aumenta durante a puberdade, a maior parte da prevenção é dirigida a pré-adolescentes ou adolescentes, pelo que é geralmente realizada em contexto escolar (31).

As intervenções profiláticas incluem muitas vezes o ensino de competências sociais direcionadas para o funcionamento interpessoal, para o desenvolvimento de estratégias

de *coping* e para a aquisição de competências que visam fomentar os pensamentos otimistas, de modo a melhorar a autopercepção, a resolução de problemas e os mecanismos de *coping* (31).

Na velhice, uma prevenção adequada da depressão requer mudanças fundamentais no comportamento e também estratégias específicas para evitar o aparecimento da doença ou o seu retorno, uma vez que se prevê que um terço dos doentes que apresentam remissão dos sintomas através da terapêutica farmacológica poderão ter uma recaída. A prevenção, tal como na população mais jovem, pode ser realizada através da terapia interpessoal, da terapia de resolução de problemas ou da terapia cognitivo-comportamental. Alguns estudos demonstram também que uma maior atividade física se encontra associada a uma diminuição de sintomas depressivos, podendo ser então considerada um fator de prevenção (37–40).

Uma prevenção bem-sucedida da depressão constitui um processo que tem o seu início na infância e se estende até à idade mais avançada. As intervenções precoces podem impedir a adoção de comportamentos de risco, assim como complicações sociais e de saúde que aparentam exacerbar o risco de depressão. Assim, os fatores de risco modificáveis devem ser identificados e alterados, uma vez que há evidência que mudanças de estilo de vida e de comportamentos de risco podem ter benefícios, até mesmo nos indivíduos mais velhos (32,41).

2.5. Custos e Peso Socioeconómico

De acordo com a OCDE (Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico), os custos da saúde mental nas economias dos vários países da União Europeia (UE) são muito elevados, destacando a necessidade de maiores esforços, não só para prevenir a ocorrência das doenças mentais, mas também para fornecer tratamentos eficazes e oportunos quando estas ocorrem (42).

Dados de 2015, estimam que os custos relacionados com doenças mentais tenham ultrapassado 4% do PIB (Produto Interno Bruto) dos 28 países pertencentes à UE, o que equivale a cerca de 600 mil milhões de euros. Este valor divide-se em 1,3% do PIB (ou 190 mil milhões de euros) em gastos diretos com sistemas de saúde; 1,2% do PIB (ou 170 mil milhões de euros) em programas de segurança social; e 1,6% do PIB (ou 240 mil milhões de euros) em gastos indiretos relacionados com os impactos no mercado de trabalho (como uma menor empregabilidade ou menor produtividade). De notar que

existem ainda vários custos adicionais que não foram considerados, como gastos relacionados com assistência social ou acidentes de trabalho (42).

Em adição aos custos financeiros, há também impactos indiretos das doenças mentais no mercado de trabalho, como taxas de emprego menores, redução de horas de trabalho para os cuidadores de doentes mentais ou o impacto que uma doença mental pode ter nos colegas de trabalho. Na maioria das situações, estes impactos indiretos não são considerados (42).

Em Portugal, estima-se que o custo total dos problemas de saúde mental ronde os 6,5 milhões de euros, o que equivale a cerca de 3,66% do PIB nacional (42).

B. Terapêutica da Depressão

1. Terapêutica Não Farmacológica

A terapia da depressão consiste, na sua maioria, numa combinação de fármacos que visam a melhoria dos sintomas e do estado geral de saúde do doente e o atingimento da remissão da doença. Contudo, e embora tenha havido um avanço relevante no desenvolvimento destes fármacos, a terapêutica farmacológica continua a apresentar muitos problemas que afetam a sua efetividade, tais como a falta de resposta à terapêutica, efeitos adversos ou a demora da resposta clínica desencadeada pela utilização dos fármacos. Pode, então, ser considerado o uso da terapêutica não farmacológica juntamente com a terapêutica farmacológica. A terapêutica não farmacológica ajuda a reduzir os sintomas, permitindo uma melhor gestão clínica da doença, e ajuda também na recidiva da doença. Existem várias estratégias não farmacológicas, como terapia comportamental, intervenções baseadas em exercício físico, intervenções naturopáticas, terapia electroconvulsiva, privação do sono, fototerapia e, inclusive, alguns novos tratamentos que estão atualmente em desenvolvimento (como estimulação magnética transcranial, estimulação do nervo vago e terapia de crises magnéticas (*magnetic seizure therapy*) (43,44). Adiante irão ser abordados mais aprofundadamente alguns dos tratamentos não farmacológicos.

1.1. Terapia Eletroconvulsiva

A terapia electroconvulsiva (ECT) é utilizada no tratamento da depressão e de outras desordens psiquiátricas, como esquizofrenia. Consiste na aplicação de energia elétrica no cérebro, de modo a induzir atividade convulsiva. O mecanismo de ação da ECT continua por esclarecer. Os tratamentos de ECT estão associados à normalização do eixo HPA e também ao aumento das concentrações GABA, o que melhora a função serotoninérgica. Além disso, a ECT também induz a neurogênese e a neuroplasticidade. Ao induzir os processos de neuroplasticidade na amígdala e no hipocampo, cujas estruturas estão normalmente diminuídas nos doentes com depressão, observa-se uma resposta antidepressiva positiva que poderá estar relacionada com a eficácia do tratamento. Os doentes com um volume hipocampal reduzido estão mais propensos a demonstrar um aumento deste, assim como uma melhor resposta terapêutica (45–47).

A ECT é geralmente usada como último recurso no tratamento da depressão, embora a literatura mostre que existem muitos benefícios no uso deste tratamento, como a melhoria imediata dos sintomas associados à doença e também o aumento da remissão da mesma. Geralmente, a ECT é indicada em doentes sem resposta efetiva à medicação antidepressiva ou intolerantes a esta, bem como em indivíduos que já tenham reagido bem a um procedimento de ECT anterior, ou ainda quando existe necessidade de uma resposta rápida e definitiva (como no caso de doentes psicóticos ou com risco de suicídio). Para a depressão mais severa, a ECT deve ser considerada se os sintomas da doença forem debilitantes, independentemente do número de tentativas de tratamento farmacológico já efetuadas. O uso da ECT é também aconselhado como uma intervenção precoce na depressão psicótica (cuja eficácia está muito bem documentada, sendo até mais eficaz do que a medicação com antidepressivos), uma vez que os doentes com este subtipo de depressão respondem melhor à ECT do que os doentes sem psicose. A decisão da utilização de ECT depende de vários fatores, como a severidade e cronicidade da depressão, a probabilidade de tratamentos alternativos serem mais eficazes, a preferência do doente e a consideração entre os benefícios e os riscos. Apesar de esta terapia ser bastante eficaz, há um elevado risco de efeitos adversos (45,46).

A eficácia deste tipo de terapia está altamente dependente da técnica com que é realizada. Alguns estudos mostram que existe uma grande relação entre a localização do eletrodo e a dosagem (relativa ao limiar convulsivo do doente). Além disso, a eficácia pode ser

reduzida por episódios depressivos prolongados ou pela existência de outra doença psiquiátrica, como transtorno de personalidade. Apesar de não haver contraindicações para a utilização de ECT, pessoas com doença cardíaca instável (como isquemia ou arritmia, doença cerebrovascular como um acidente vascular cerebral recente ou hemorragia cerebral) ou uma pressão intracraniana alta podem vir a ter um risco maior de complicações, pelo que é necessária uma avaliação neurológica antes de se começar o tratamento. A ECT pode ser usada em doentes idosos e em doentes que tenham *pacemakers* cardíacos. Pode também ser usada de forma segura nas grávidas, com as precauções necessárias e desde que acompanhadas por um obstetra (45,46,48).

Existem três possíveis localizações dos eléttodos: unilateral direito, bitemporal e bifrontal ([Figura 1.6](#)). A decisão na escolha da localização relaciona-se com a maximização da eficácia e a minimização dos efeitos adversos cognitivos. Geralmente, a localização bilateral é selecionada se as outras duas localizações tiverem baixa probabilidade de serem eficazes. A dose de ECT é medida em milicoulombs e deve ser suficiente para induzir a atividade convulsiva (45,46).

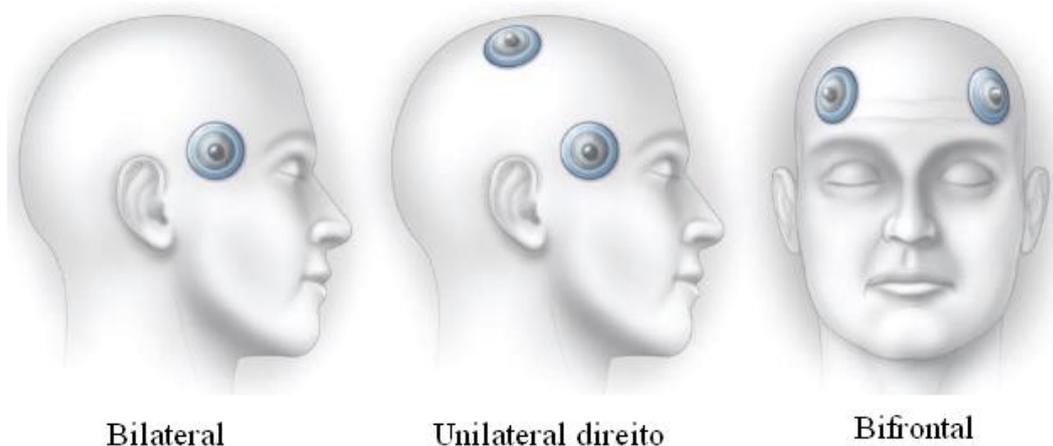


Figura 1.6 - Localizações dos eléttodos na terapia electroconvulsiva. Adaptado de (45)

Alguma medicação, como o lítio, a teofilina ou fármacos com ação anti convulsivante, podem interagir com o tratamento, pelo que devem ser descontinuados antes de este começar, assim como os fármacos antidepressivos (45).

A ECT realiza-se enquanto o doente está sob anestesia geral, e são administrados agentes bloqueadores neuromusculares para prevenir a contração do músculo esquelético e de

uma possível lesão. Geralmente, é realizada três vezes por semana, durante 6 a 12 semanas, dependendo da severidade dos sintomas. Uma descontinuação prematura da ECT pode levar a uma recaída, pelo que a eficácia do tratamento deve ser monitorizada. Devem também ser monitorizados os efeitos adversos que possam surgir. Após a remissão da doença, deve iniciar-se uma terapêutica de manutenção, recorrendo a antidepressivos e estabilizadores de humor, e, nalguns doentes, ECT de manutenção (45).

Como referido anteriormente, a prática da ECT pode ter alguns efeitos adversos. Os mais comuns são desorientação, cefaleias, dores musculares, náuseas ou fadiga, logo após o procedimento, ou amnésia (podendo ser anterógrada ou retrógrada), que geralmente dura poucos meses. A amnésia retrógrada é o efeito adverso mais comum, em que os doentes têm lapsos na memória recente, nomeadamente de antecedentes ao procedimento. A memória referente à informação autobiográfica é a menos afetada pela ECT em comparação à memória referente a eventos impessoais. Apenas uma pequena proporção dos doentes apresenta uma perda de memória permanente, que raramente acontece (45).

Alguns dos estudos nesta área mostram que a perda de memória está relacionada com a localização do eletrodo, e que a alteração desta pode reduzir a incidência e severidade da amnésia. Por exemplo, a localização unilateral direita está associada a uma redução da severidade e persistência dos efeitos adversos, mantendo a eficácia do tratamento. Pode também tentar-se a minimização dos efeitos adversos através do cálculo individual da dose de estímulo inicial, em que se começa o procedimento com uma dose de ECT baixa, que aumenta gradualmente até haver uma provocação da convulsão; da configuração de parâmetros, como é o caso da alteração da amplitude do estímulo, que, quando baixa, pode induzir convulsões eficazes com uma menor incidência de efeitos adversos; ou a monitorização da perda de memória associada à ECT, já que uma deteção precoce deste efeito adverso pode permitir uma abordagem terapêutica mais ajustada (45,46).

1.2. Privação Total ou Parcial do Sono (Terapia da Insónia)

A privação do sono é uma intervenção não farmacológica muito comum usada no tratamento da depressão e que apresenta efeitos antidepressivos rápidos. Os sintomas depressivos são aliviados agudamente depois de uma noite de privação total ou parcial do sono, embora voltem a ocorrer após uma noite de recuperação de sono ou após sestas de curta duração. Embora existam muitos estudos que comprovam o efeito antidepressivo da privação do sono ou da privação seletiva do sono profundo (também conhecido como

sono REM), a sua relevância clínica é limitada devido ao facto de a recaída ser muito comum. A privação parcial do sono apresenta vantagens em comparação com a privação total, uma vez que é melhor aceite e tolerada pelos doentes, já que a sua execução é simples e menos stressante, e é tão eficaz e rápida como a privação total (43,49,50).

Os mecanismos de ação da privação de sono continuam por esclarecer. Existem algumas teorias que procuram explicar o sucedido, embora nenhuma clarifique ao certo o mecanismo, como teorias que defendem a existência de uma substância associada à depressão que possa ser libertada durante o sono ou teorias que suportam que o aumento da neurotransmissão serotoninérgica, a estimulação da libertação da dopamina ou a influência nos recetores GABA desempenham um papel fundamental nos efeitos antidepressivos da privação do sono (49).

Existem algumas estratégias que podem ser adotadas de modo a evitar uma recaída após a privação de sono, como a combinação desta medida não farmacológica com a toma de lítio, fototerapia ou uma administração mais regular da privação parcial de sono. Não obstante, devido à baixa eficácia desta terapêutica e aos seus efeitos transitórios, ela é utilizada sobretudo como estratégia complementar (43).

1.3. Terapia da Luz Brilhante (Fototerapia)

A fototerapia é uma terapêutica não farmacológica usada especialmente no tratamento da depressão sazonal, embora também exista evidência da sua eficácia no tratamento das mais variadas formas de depressão, como depressão *major*, depressão pré-parto e depressão pré-menstrual, ainda que seja necessária mais pesquisa nestes campos (43,51).

O mecanismo de ação da fototerapia não é claro. A melanopsina, encontrada nos fotorrecetores da retina humana, consegue converter sinais de luz com baixo comprimento de onda em sinais neurais. É a principal responsável pelo *reset* do núcleo supraquiasmático (um centro primário da regulação dos ciclos circadianos através da estimulação pela secreção da melatonina) e suprime a secreção de melatonina pela glândula pineal, aumentando o estado de alerta. Acredita-se então que os sinais de luz com baixo comprimento de onda e com uma baixa intensidade de luz podem estimular as células ganglionares (presentes na retina) e os comportamentos mediados através deste sistema fotorreceptor (51).

A administração é realizada através de uma pequena caixa contendo lâmpadas fluorescentes, um refletor e um difusor de luz. Existem vários modelos com diferentes intensidades de luz. A intensidade da luz deve estar entre 5000-10000lux, e o doente deve estar a cerca de 60-80cm da caixa de luz, não sendo necessário olhar diretamente para a fonte de luz. Esta terapêutica deve ser realizada durante a manhã, uma vez que é mais eficaz na maioria dos doentes. A sua realização a meio do dia foi pouco explorada. Há ainda a hipótese de que os casos de depressão sazonal ligeiros respondem melhor ao tratamento realizado de manhã, enquanto os mais graves respondem de igual forma a qualquer momento do dia. A duração da sessão deve ser de trinta minutos, caso a intensidade da luz seja máxima (10000lux), e para que se observem efeitos terapêuticos, a terapêutica deve durar entre três e sete dias. O efeito antidepressivo não persiste após a descontinuação da fototerapia, daí que uma recaída seja esperada após uns dias de paragem. Caso não haja resposta ao tratamento, pode ser aplicado o dobro da dose, de manhã e à noite, e considerar o tratamento farmacológico, caso este ainda não se encontre implementado. Os efeitos da fototerapia a longo prazo sobre a retina ainda não são conhecidos. Existe um risco potencial de agravamento de uma possível patologia retiniana oculta, embora os estudos com doentes tratados durante períodos mais prolongados não tenham mostrado modificações oculares significativas (51,52).

1.4. Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

A estimulação magnética transcraniana (EMT) constitui uma terapêutica não farmacológica usada no tratamento da depressão e de outras patologias do SNC, como ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, stress pós-traumático, esquizofrenia e patologias neurodegenerativas, como *Parkinson* e *Alzheimer* (53,54).

O seu mecanismo de ação não está bem esclarecido. No entanto, em termos físicos, a EMT consiste na indução da corrente elétrica através do couro cabeludo, crânio e meninges até ao cérebro, onde consegue alterar o ambiente elétrico dos neurónios, estimulando-os e aumentando a libertação de neurotransmissores. O aparelho com o qual se realiza a EMT é uma bobina de arame envolta em plástico que é colocada na cabeça do doente, sobre o cérebro. Essa bobina é conectada por um cabo elétrico a uma caixa que contém dois condensadores carregados por uma fonte de energia, que são descarregados através da bobina quando o aparelho é posto em funcionamento ([Figura 1.7](#)) (54).

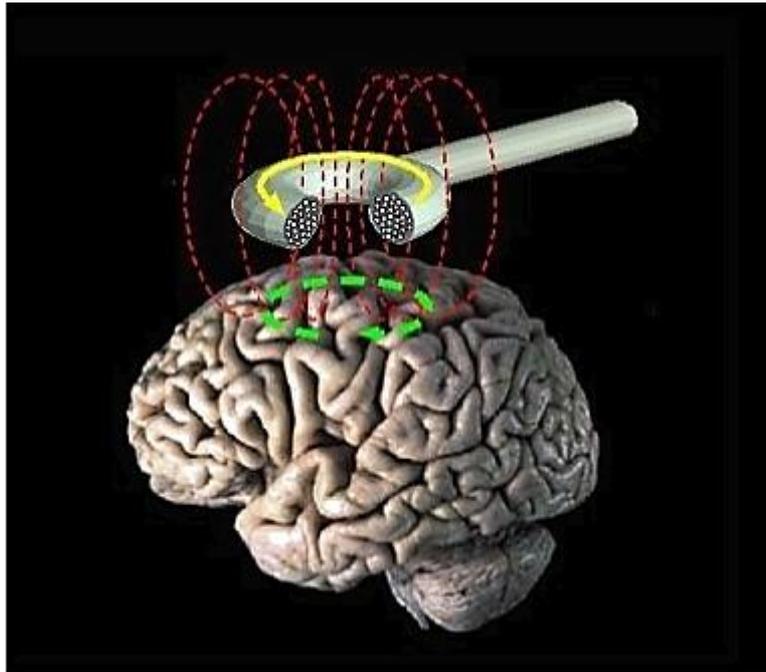


Figura 1.7 - Estimulação magnética transcraniana. Adaptado de (54)

Uma vertente desta terapêutica, a EMT repetitiva (EMTr), resume-se a múltiplas descargas de energia num curto espaço de tempo, que modulam a excitabilidade cortical mantida no período de estimulação (53).

A EMTr tem mostrado efeito antidepressivo, embora ainda não seja claro se este persiste e se persistir, durante quanto tempo. Apesar disso, pode ser usada como um tratamento de manutenção para evitar uma recaída da doença, sendo por isso de grande interesse para a gestão clínica da depressão (53).

Quanto à segurança do tratamento, uma das maiores preocupações é a indução de uma possível convulsão. Contudo, a incidência de convulsões neste tratamento é relativamente pequena em comparação com a terapêutica farmacológica usual. Os poucos casos em que ocorreram convulsões recuperaram rápida e espontaneamente, não deixando sequelas graves. O efeito adverso mais reportado é a dor no couro cabeludo, sendo que este desconforto é passageiro e pode ser evitado com um aumento gradual da intensidade de EMTr. Pode também ocorrer uma síncope vasovagal no início da sessão terapêutica, daí ser necessário cuidado quando o doente se levantar (53,54).

A taxa de resposta a esta terapêutica aparenta ser altamente dependente da intensidade da estimulação da EMTr e também do grau de resistência à terapêutica farmacológica dos doentes. Contudo, deve ter-se em consideração que os doentes incluídos nos estudos desta terapêutica são predominantemente resistentes à terapêutica farmacológica (55). Assim,

há uma maior probabilidade de eficácia desta terapêutica ser maior quando os doentes não se encontram a realizar tratamento farmacológico (54).

1.5. Exercício Físico

É do conhecimento geral que o exercício físico tem muitos benefícios a nível de saúde, e a saúde mental não é exceção. Uma teoria que apoia esta hipótese é a libertação de endorfinas durante o exercício físico. As endorfinas são compostos endógenos produzidos pela glândula pituitária e pelo hipotálamo e são libertadas durante a atividade física ou durante estados de excitação ou dor. São semelhantes aos opioides na medida em que produzem também analgesia e sensação de bem-estar. Assim, pode concluir-se que o exercício físico aumenta a secreção destas substâncias endógenas, reduzindo os níveis de ansiedade e depressão (56).

2. Terapêutica Farmacológica

O tratamento da depressão inclui uma série de abordagens biopsicossociais. No que respeita à prática médica, os fármacos antidepressivos são a terapia mais comum e estão entre os fármacos mais prescritos no Estados Unidos da América e na Europa. Esta classe de fármacos tem demonstrado eficácia, embora cerca de 30-40% dos doentes não respondam a estes, mesmo depois de várias tentativas, o que revela elevadas taxas de falta de efetividade. Geralmente, os doentes têm de se submeter a várias tentativas durante semanas ou meses até encontrarem um tratamento efetivo. Além disso, a maioria destes tomam medicação que não desencadeia efeito durante muito tempo, o que faz com que muitas das vezes deixem de aderir (3,57–59).

Os tópicos seguintes apresentam um sumário do grupo onde estão inseridos os fármacos antidepressivos (de acordo com a OMS) e uma caracterização do grupo de interesse, assim como um olhar sobre o consumo deste tipo de fármacos em Portugal.

2.1. Classificação ATC

O grupo N é o décimo grupo principal da classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*) e refere-se aos fármacos utilizados no sistema nervoso. Divide-se em sete subgrupos, sendo eles: anestésicos; analgésicos; antiepiléticos; fármacos anti-parkinson; psicolépticos; psicoanalépticos e outros fármacos do sistema nevoso. Alguns

destes subgrupos apresentam ainda os seus próprios subgrupos, como elucidado na [Figura 1.8](#) (60):

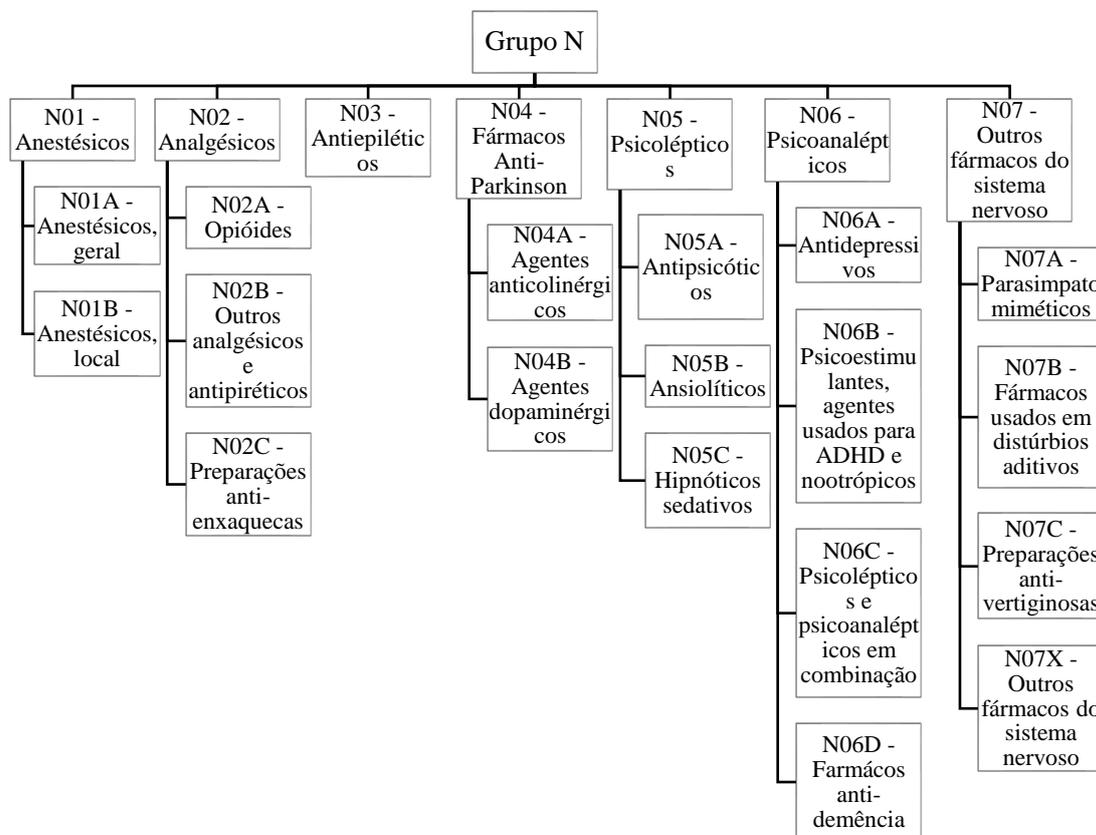


Figura 1.8- Subgrupos do grupo N. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (60)

2.2. Caracterização do Grupo dos Antidepressivos

De acordo com o código ATC, o grupo dos antidepressivos (N06A) ([Figura 1.9](#)) encontra-se dentro do grupo do psicoanalépticos (N06). Este engloba as preparações usadas no tratamento da depressão (nas suas diversas formas) e está subdividido de acordo com o seu modo de ação. Uma vez que os vários antidepressivos têm diferentes mecanismos de ação, estes nem sempre se encontram exatamente refletidos na classificação (61).

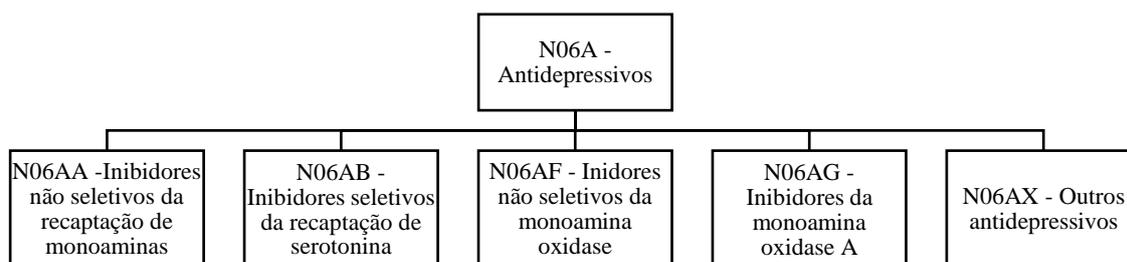


Figura 1.9- Divisões do subgrupo dos antidepressivos. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

2.2.1. Inibidores Não Seletivos da Recaptação de Monoaminas

Este subgrupo de antidepressivos, também muitas vezes referido como antidepressivos tricíclicos, está indicado, na sua grande maioria, para todas as formas de depressão, incluindo depressão da menopausa, depressão neurótica, depressão associada a alcoolismo, mas pode também ser indicado para o tratamento de ansiedade ou síndromes obsessivo-compulsivas. Nas crianças e adolescentes, este subgrupo está indicado principalmente para o tratamento de enurese noturna (clomipramina, amitriptilina, imipramina), após exclusão de possíveis causas orgânicas e nos casos em que não seja possível fazer uma terapêutica alternativa, ou na presença de síndrome obsessiva-compulsiva (clomipramina). Não existe, no entanto, evidência suficiente acerca da segurança e eficácia deste subgrupo de fármacos no tratamento das patologias anteriormente referidas nestas faixas etárias, pelo que não é recomendada a utilização deste nestas situações (62–68).

O seu mecanismo de ação consiste no bloqueio da recaptação da norepinefrina (ou noradrenalina) e da serotonina no neurónio pré-sináptico. Bloqueiam também os recetores serotoninérgicos, α -adrenérgicos, histamínicos e muscarínicos, e embora não se saiba se algumas destas ações trazem algum benefício terapêutico ao doente, reconhece-se que, muito provavelmente, são responsáveis pelos efeitos adversos deste subgrupo (69).

Quanto à farmacocinética, os antidepressivos tricíclicos são bem absorvidos por via oral. Têm uma natureza lipofílica, o que faz com que sejam distribuídos amplamente e penetrem rapidamente no SNC. Têm também uma biodisponibilidade baixa e inconsistente, fruto do metabolismo de primeira passagem variável de pessoa para pessoa. São metabolizados pelas isoenzimas do citocromo P450, facto que será discutido adiante;

e conjugados com o ácido glucurónico. Por fim, são excretados como metabolitos inativos pelos rins (69).

Na [Tabela 1.2](#), estão apresentados os inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas atualmente reconhecidos pela OMS. No [Anexo I](#), apresentam-se os fármacos com AIM em Portugal (62–68).

Tabela 1.2 - Inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

Inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas	
Desipramina	Doxepina
Imipramina	Iprindole
Óxido de imipramina	Melitracen
Clomipramina	Butriptilina
Opipramol	Dosulepina
Trimipramina	Amoxapina
Lofepramina	Dimetacrina
Dibenzepina	Amineptina
Amitriptilina	Maprotilina
Nortriptilina	Quinupramina
Protriptilina	

A posologia e modo de administração devem ser adaptados à situação de cada doente. Para este subgrupo, geralmente começa-se a terapêutica com uma dose de 25mg, 2-3 vezes ao dia, sendo depois esta gradualmente titulada até à dose eficaz, que é comumente 150mg-200mg. A interrupção do tratamento deve ser realizada através da redução progressiva de doses, evitando assim a suspensão abrupta do tratamento. Em alguns dos casos, é vantajoso que a administração do fármaco ocorra ao deitar, devido sobretudo ao efeito sedativo potencialmente associado. Nos idosos e crianças (quando aplicado), a dose inicial deve ser sempre a mais baixa possível, preferencialmente numa toma única diária (62–68).

A toma destes fármacos está contraindicada em caso de hipersensibilidade, seja à substância ativa ou a qualquer excipiente, bem como em associação com inibidores da monoamina oxidase (IMAO). Também deve ser evitada a sua administração a doentes em recuperação de enfarte do miocárdio. Alguns fármacos deste grupo não devem ser

administrados na presença de glaucoma, retenção urinária ou intoxicações alcoólicas (62–68).

Também é necessário um cuidado especial em doentes do foro cardiovascular, sendo necessária uma monitorização da função cardíaca e do eletrocardiograma (ECG). Estes fármacos devem ser usados com extremo cuidado em doentes com epilepsia ou com lesões cerebrais, em processo de desmame de álcool, uso concomitante de neurolépticos, entre outros, pois pode conduzir à ocorrência de convulsões. Devem também ser usados com precaução em doentes com história de pressão intraocular elevada, glaucoma, retenção urinária, doença hepática ou renal grave e tumores da medula suprarrenal, assim como em doentes com hiperparatiroidismo e doentes com obstipação crónica. A maprotilina pode causar maior fotossensibilidade, causando erupções cutâneas, comichão, vermelhidão ou descoloração, pelo que se recomenda a utilização de óculos e proteção da luz solar com roupa adequada (62–68).

Não é aconselhável a toma destes fármacos com IMAO, pois existe o risco de ocorrerem crises hipertensivas, hiperpirexia (febre alta, acima dos 41°), mioclonias (contração brusca, incoordenada e involuntária de um músculo), agitação, convulsões, delírio e coma; com ISRS, já que esta associação de fármacos pode provocar efeitos aditivos no sistema serotoninérgico; com depressores do SNC (p.ex. álcool, barbitúricos), uma vez que pode haver uma potenciação dos efeitos de substâncias depressoras centrais; com neurolépticos, pois pode ocorrer um aumento dos níveis plasmáticos dos antidepressivos e uma maior possibilidade de convulsões; com bloqueadores neuronais adrenérgicos, pois os inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas podem diminuir ou anular os efeitos anti-hipertensivos; com anticoagulantes, pelo risco de potenciação do efeito anticoagulante devido à inibição do metabolismo hepático destes pelos antidepressivos; com fármacos anticolinérgicos, pelo risco de potenciação dos efeitos destes fármacos no olho, bexiga, SNC e intestino; com fármacos simpaticomiméticos, uma vez que podem potenciar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, noradrenalina, entre outros; com a quinidina (antiarrítmicos); com indutores das enzimas hepáticas, como sejam barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nicotina, contraceptivos orais, pois pode haver uma aceleração do metabolismo, levando a uma diminuição das concentrações plasmáticas dos inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas, reduzindo assim a sua eficácia; com a cimetidina (antagonista dos recetores H₂) e com o metilfenidato (estimulante inespecífico do SNC), pois estes podem aumentar as concentrações plasmáticas dos

antidepressivos, podendo provocar toxicidade; e estrogénios, já que estes podem reduzir os efeitos dos antidepressivos e também induzir efeitos tóxicos. Em alguns inibidores não seletivos da recaptção de monoaminas, como a clomipramina e a maprotilina, a administração concomitante de inibidores do CYP2D6 (envolvido na metabolização destes fármacos) pode aumentar as concentrações plasmáticas destes antidepressivos, aumentando assim os efeitos adversos correspondentes. Em anestésias gerais podem surgir efeitos indesejáveis, como por exemplo o risco de arritmias e hipotensão. A administração da maprotilina com antidiabéticos pode potenciar o efeito hipoglicemiante dos antidiabéticos (62–68).

É desaconselhada a toma desta classe de fármacos na gravidez, uma vez que é possível a ocorrência de efeitos adversos como alterações no desenvolvimento do feto, a não ser que os benefícios esperados justifiquem o potencial risco. É também aconselhada a retirada gradual do fármaco, pelo menos sete semanas antes da data prevista para o parto, pois, caso contrário, os recém-nascidos podem apresentar sintomas de abstinência como dispneia, letargia, cólicas, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor e espasmos. Quanto ao aleitamento, deve suspender-se o tratamento com estes fármacos ou aconselhar a mãe a cessar a amamentação, pois estes fármacos e os seus metabolitos passam, na sua grande maioria, para o leite materno. Uma exceção a este facto é a nortriptilina ou dosulepina, cuja administração pode continuar durante o aleitamento, tendo em conta que a observação do recém-nascido é recomendada principalmente nas primeiras quatro semanas de vida. Não deve ser administrada trimipramina na mulher grávida ou a amamentar (62–68).

Os doentes a realizar terapêutica com este subgrupo de antidepressivos devem ser advertidos para a ocorrência de visão turva, sonolência, efeito sedativo ou outros sintomas do SNC, que poderão interferir com a capacidade de conduzir, utilizar máquinas ou outras tarefas que requeiram estado de alerta. Além disso, devem ser avisados de que o álcool e outros fármacos podem potenciar estes efeitos (62–68).

Os efeitos indesejáveis mais comuns aquando da toma destes fármacos são geralmente ligeiros e transitórios, e desaparecem com a continuação do tratamento ou com a redução da posologia. Podem dividir-se em (62–68):

- i. Sintomas relacionados com o SNC e neuromusculares: cefaleias, sonolência, inquietação, confusão, delírio, alucinações, ansiedade,

- agitação, mania, hipomania, risco suicidário, agressividade, perturbação do sono, desorientação, tremor, tonturas, mioclonias e anomalias do ECG;
- ii.* Sintomas anticolinérgicos: xerostomia, obstipação, visão turva, alterações de acomodação visual e afrontamentos;
 - iii.* Sintomas cardiovasculares: taquicardia, arritmias, palpitações e hipotensão ortostática;
 - iv.* Sintomas gastrointestinais: aumento de peso, anorexia, náuseas, vômitos e anomalias da função hepática;
 - v.* Sintomas alérgicos: dermatite alérgica, fotossensibilidade, *rash*, eritema cutâneo, urticárias e parestesias;
 - vi.* Sintomas endócrinos: alterações da libido;
 - vii.* Outros efeitos: sudorese, alterações da micção e fadiga.

Em casos de sobredosagem, os sintomas consistem em alterações cardíacas, como hipotensão, taquicardia, arritmias, estado de choque, insuficiência cardíaca; e perturbações neurológicas, como sonolência, coma, ataxia, agitação, potenciação dos reflexos, rigidez muscular, convulsões, alucinações visuais e dilatação das pupilas. Podem ainda ocorrer depressão respiratória, cianose, vômitos, febre, sudorese e oligúria. A ingestão acidental de qualquer quantidade de um destes fármacos por uma criança deve ser encarada como grave e potencialmente fatal. Não existe um antídoto específico, sendo o tratamento essencialmente sintomático e de suporte. Qualquer pessoa suspeita de ter tomado uma dose excessiva deve ser hospitalizada e mantida sob observação. Se o doente estiver totalmente consciente deve efetuar-se lavagem gástrica ou induzir o vômito. Se apresentar alterações da consciência deve assegurar-se a proteção das vias aéreas com um tubo endotraqueal, com balão insuflado antes de iniciar a lavagem gástrica. Deve ser realizada uma rigorosa monitorização do ECG e a observação do nível de consciência, pulsação, pressão sanguínea e estado respiratório (62–68).

2.2.2. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

Este grupo de fármacos é usado no tratamento de episódios depressivos e também na prevenção de recaídas/recorrências dos mesmos. Nas crianças com mais de 8 anos, a fluoxetina, em particular, é usada para o tratamento de episódios depressivos se a criança não responder a 4-6 sessões de terapêutica psicológica, e o tratamento antidepressivo deve ser feito em combinação com uma terapêutica psicológica concomitante. Os fármacos

deste grupo são também usados no tratamento de perturbação de pânico com ou sem agorafobia, perturbação de ansiedade (social ou generalizada), perturbação obsessivo-compulsiva (POC) e perturbação de stress pós-traumático (PTSD) (70–75).

O mecanismo de ação dos ISRS consiste no bloqueio da recaptção de serotonina, levando a um aumento das concentrações do neurotransmissor na fenda sináptica. Tipicamente, levam no mínimo duas semanas a produzir melhorias significantes no humor. Têm pouca atividade de bloqueio dos recetores muscarínicos, α -adernérgicos e histamínicos H₁, daí que os efeitos adversos associados aos antidepressivos tricíclicos não sejam, normalmente, observados com os ISRS. São mais seguros, tanto no que se refere aos potenciais efeitos adversos, como em caso de overdose, pelo que têm substituído o uso dos antidepressivos tricíclicos e dos IMAO no tratamento da depressão (69).

Quanto à farmacocinética, todos os ISRS são bem absorvidos por via oral, atingindo a sua concentração máxima num intervalo de 2 a 8 horas após a administração. Os alimentos apresentam poucos efeitos na absorção destes fármacos, à exceção da sertralina, caso em que a absorção aumenta na presença de bolo alimentar. A maioria dos ISRS tem tempos de semivida plasmáticos entre as 16 e as 36 horas. São também metabolizados pelo citocromo P450 e conjugados com o ácido glucurónico ou o sulfato. A fluoxetina é uma exceção, uma vez que tem um tempo de semivida de 50 horas, e o tempo de semivida do seu metabolito é também bastante longo, normalmente 10 dias (69).

Na [Tabela 1.3](#), apresentam-se os ISRS atualmente reconhecidos pela OMS. No [Anexo I](#), apresentam-se os fármacos com AIM em Portugal (70–75).

Tabela 1.3 - Inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	
Zimeldina	Alaproclato
Fluoxetina	Fluvoxamina
Citalopram	Etoferidona
Paroxetina	Escitalopram
Sertralina	

Quanto à posologia dos fármacos no tratamento da depressão, esta deve ser determinada com cuidado, assim como os seus ajustes, tendo em atenção cada doente individualmente,

de modo a manter a dose mínima eficaz. No geral, a dose aconselhada é 20mg/dia, havendo exceções como a sertralina (50mg/dia), a fluvoxamina (100mg/dia) ou o escitalopram (10mg/dia). A dose deve ser revista e ajustada dentro de 3-4 semanas após o início da terapêutica. A melhoria dos doentes torna-se evidente na segunda semana de tratamento, na grande maioria dos fármacos. Os doentes devem ser tratados durante pelo menos seis meses, para assegurar a ausência de sintomas. A interrupção do tratamento com estes fármacos deve ser gradualmente titulada, durante pelo menos um período de uma a duas semanas, de modo a reduzir o risco de reações de supressão, evitando assim uma paragem abrupta. No caso das crianças, a fluoxetina é o único ISRS utilizado no tratamento da depressão, devendo ser administrada na forma farmacêutica de solução oral, preferencialmente com a dose mínima eficaz (geralmente 10mg em 2,5mL) (70–75).

A toma destes fármacos está contraindicada na hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer excipiente, bem como em associações com IMAO. Está também contraindicada na combinação com metoprolol (um beta-bloqueador utilizado na insuficiência cardíaca), linezolid (antibiótico), tioridazina (antipsicótico) e pimozida (antipsicótico) (70–75).

Também com os ISRS é necessário um cuidado especial com efeitos cardiovasculares, devendo estes, ser utilizados com precaução em doentes com condições clínicas que predis põem para arritmias. Estes fármacos devem ainda ser usados com precaução em doentes com história de mania, histórico de convulsões, epilepsia, diabetes, glaucoma de ângulo fechado, compromisso renal grave ou compromisso hepático. Deve ter-se em atenção a possibilidade de existir um desenvolvimento de acatisia (agitação perturbadora ou desagradável), assim como a ocorrência de anomalias hemorrágicas cutâneas e erupções cutâneas e ainda perda de peso. O uso destes fármacos por crianças e adolescentes entre os 8 e os 18 anos para o tratamento da depressão não é recomendado, exceto a fluoxetina, que está apenas recomendada em episódios depressivos *major* moderados a graves (70–75).

Está contraindicada a toma destes fármacos com IMAO, pois pode ocorrer hipertermia, rigidez, mioclonias, confusão, síndrome de serotonina (que tem como sintomas diarreia, taquicardia, suores, tremores), irritabilidade, agitação extrema progredindo para delírio e coma; com metoprolol, utilizado na insuficiência cardíaca, pois há um maior risco e ocorrência de efeitos adversos do bloqueador beta, como bradicardia excessiva. Não estão

recomendadas as combinações de ISRS com álcool; com fenitoína, já que poderão ocorrer manifestações de toxicidade; com fármacos que afetem a hemóstase, pois há um risco acrescido de hemorragia; com fármacos indutores de hiponatremia, pois sendo a hiponatremia um efeito indesejável destes antidepressivos, poderá haver um risco acrescido deste efeito; com fármacos indutores de hipocalcemia/hipomagnesemia, já que há um aumento do risco de arritmias graves; com fármacos que podem baixar o limiar convulsivo, o que pode aumentar o risco de convulsões; com fármacos serotoninérgicos, como o lítio e o triptofano, pois aumentam os efeitos dos ISRS; com hipericão (*Hypericum perforatum*), pois pode levar a um aumento dos efeitos indesejados; com fármacos metabolizados pelo citocromo P450, já que os ISRS são inibidores de diferentes enzimas pertencentes ao citocromo, o que pode originar um aumento das concentrações plasmáticas dos fármacos metabolizados por este; e com anticoagulantes orais, já que a atividade anticoagulante e risco de hemorragia podem também sofrer um aumento (70–75).

A toma destes fármacos não está aconselhada durante a gravidez, a não ser que se justifique a relação de benefício-risco potencial para o feto, com exceção do citalopram e a sertralina, cujo uso não mostrou provocar malformações do feto nem toxicidade neonatal, embora os recém-nascidos possam apresentar os sintomas a seguir mencionados. Com os outros fármacos, caso sejam utilizados, deve ter-se cuidado, especialmente durante o final da gravidez e trabalho de parto, pois podem notar-se efeitos adversos nos recém-nascidos, os quais poderão indicar síndrome da abstinência ou síndrome serotoninérgica como: irritabilidade, tremor, hipotonia, choro persistente, dificuldade de sucção e insónia. Quanto à amamentação, estes fármacos e os seus metabolitos são excretados no leite humano, o que pode levar a efeitos adversos nas crianças. Contudo, na sua maioria, a percentagem excretada é mínima, o que pode levar a que não sejam observados sinais do efeito indesejável nos lactentes. Caso a administração não possa ser evitada, deve descontinuar-se a amamentação ou deve ser prescrita a dose mínima eficaz. Quanto à fertilidade não se observou ainda impacto, nomeadamente em humanos (70–75).

Os efeitos destes fármacos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis, à exceção do citalopram. Contudo, é necessário ter em atenção que qualquer psicoativo pode comprometer as capacidades mentais e físicas, pelo que, o

doente deve ser avisado, de forma a evitar a sua toma até estar certo de que esta, não afetará o seu desempenho (70–75).

As reações adversas mais frequentemente são: cefaleias, náuseas, insónias, fadiga, diarreia, diminuição de apetite, perda de peso, agitação, líbido diminuída, ansiedade, confusão, tonturas, nervosismo, sonolência, enxaquecas, acomodação ocular anormal, hipertensão, sudação aumentada e astenia. Estas reações podem diminuir em intensidade e frequência com a continuação do tratamento e, em geral, não implicam a interrupção da terapêutica (70–75).

Em casos de sobredosagem, os sintomas incluem náuseas, vômitos, convulsões, tremores, disfunções cardiovasculares, como arritmias assintomáticas, taquicardias, ou alterações do ECG, paragem cardíaca, disfunções pulmonares e sinais de alteração do SNC que vão desde excitação ou alteração do estado mental a coma. Desconhecendo-se a existência de um antídoto, deve haver uma monitorização dos sinais cardíacos e vitais, juntamente com medidas de suporte gerais e sintomáticas, após esvaziamento gástrico (70–75).

2.2.3. Inibidores Não Seletivos da Monoamina Oxidase

A monoamina oxidase é uma enzima mitocondrial que, no neurónio, desamina e inativa o excesso de neurotransmissores através de oxidação. Entre esses neurotransmissores encontram-se a norepinefrina, a dopamina ou a serotonina, nomeadamente quando estes se libertam das vesículas sinápticas com o neurónio em repouso. Os IMAO podem inativar a enzima reversível ou irreversivelmente, permitindo que os neurotransmissores não sejam degradados e, por isso, se acumulem no neurónio pré-sináptico e saiam para o espaço sináptico. Isto resulta num aumento do armazenamento da norepinefrina, da serotonina e da dopamina no neurónio, o que, conseqüentemente, origina a difusão do excesso na fenda sináptica (69).

Este grupo refere-se aos inibidores não seletivos e irreversíveis da monoamina oxidase. Estão indicados, na sua maioria, apenas para o tratamento da depressão. Estes fármacos não inibem apenas a MAO no cérebro, mas também a MAO no fígado, onde é responsável pela catalisação a desaminação oxidativa de fármacos e substâncias potencialmente tóxicas encontradas em certos alimentos. Isto aumenta a incidência de interações medicamentosas e alimentares, sobretudo com alimentos ricos em tiramina (p.ex. carnes vermelhas, queijos, cerveja, leguminosas, entre outros) (69).

Quanto à farmacocinética, estes fármacos são bem absorvidos por via oral. São metabolizados no fígado e excretados através da urina. A regeneração enzimática quando inibida irreversivelmente é variável, demorando várias semanas após o término do fármaco. Caso exista uma troca de antidepressivos, deve fazer-se um intervalo de duas semanas antes do começo do novo fármaco, seja ele de que classe for (69).

Na [Tabela 1.4](#) encontram-se apresentados os inibidores não seletivos da monoamina oxidase atualmente reconhecidos pela OMS. Nenhum dos fármacos pertencentes a esta classe é atualmente comercializado na Europa.

Tabela 1.4 - Inibidores não seletivos da monoamina oxidase. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

Inibidores não seletivos da monoamina oxidase	
Isocarboxazida	Tranilcipromina
Nialamida	Iproniazida
Fenelzina	Iproclozida

2.2.4. Inibidores da Monoamina Oxidase A

Os IMAO do tipo A estão indicados para o tratamento de síndromes depressivas e de fobia social (76). Estes fármacos inibem reversivelmente a monoamina oxidase A, sendo essa a única diferença para os inibidores não seletivos da monoamina oxidase, acima mencionados.

Na [Tabela 1.5](#), apresentam-se os IMAO do tipo A atualmente reconhecidos pela OMS. No [Anexo I](#), apresentam-se os fármacos com AIM em Portugal (76).

Tabela 1.5 - Inibidores da monoamina oxidase A. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

Inibidores da monoamina oxidase A	
Moclobemida	Toloxatona

A dose recomendada destes fármacos é de 300-600mg/dia, usualmente administrados em duas ou três doses. A dose inicial deve ser de 300mg/dia, podendo esta ser reduzida para 150mg mediante resposta individual de cada doente (76).

Estes fármacos estão contraindicados nos casos de: hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes; estados confusionais agudos; e em doentes com feocromocitoma. Não devem ser administrados concomitantemente com petidina ou selegilina, nem com ISRS. O seu uso não é recomendado em crianças, uma vez que não existem estudos que comprovem a sua eficácia e segurança neste grupo etário (76).

O tratamento com estes fármacos pode exacerbar os sintomas esquizofrénicos em doentes que sofram de psicoses esquizofrénicas. Pode também ocorrer hipersensibilidade, com sintomas de edema e erupção nos doentes mais suscetíveis (76).

Os efeitos adversos são, geralmente, imprevisíveis e graves, devido às interações farmacológicas e alimentares. Dado que os doentes que tomam este tipo de antidepressivos não conseguem degradar substâncias tóxicas obtidas através da dieta, como é o caso da tiramina, estas acumulam-se e podem originar crises de hipertensão, dores de cabeça, taquicardia, náuseas, arritmias, convulsões e, possivelmente, acidente vascular cerebral (AVC). Outros efeitos adversos podem ser sonolência, hipotensão ortostática, visão turva, xerostomia e obstipação (69).

Ainda não foi estabelecida a segurança deste grupo na gravidez humana, logo devem ser avaliados os benefícios da terapêutica face aos potenciais riscos para o feto. Quanto à amamentação, uma pequena quantidade destes fármacos passa para o leite materno, pelo que os benefícios da terapêutica durante a amamentação devem ser avaliados (76).

A capacidade para executar as atividades que exigem um total estado de alerta não é influenciada pela administração dos IMAO tipo A. Contudo, a reação individual dos doentes deve ser observada no início do tratamento (76).

A frequência de algumas reações adversas é desconhecida, no entanto, as mais descritas são: tonturas, cefaleias, náuseas, vômitos, diarreia, xerostomia, edemas e erupções cutâneas (76).

Os IMAO tipo A, mais especificamente a moclobemida, estão descritos como seguros em caso de sobredosagem. Ou seja, a sobredosagem isolada induz alterações ligeiras e reversíveis do SNC e irritação gastrointestinal. O tratamento deve ter como objetivo a manutenção das funções vitais (76).

2.2.5. Outros Antidepressivos

Os fármacos pertencentes a este grupo estão indicados para o tratamento da depressão, com, no entanto, alguns deles que podem ainda ser utilizados noutras condições, nomeadamente a venlafaxina, que pode também ser utilizada no tratamento da ansiedade ou no tratamento da perturbação de pânico; da duloxetina, indicada também no tratamento da ansiedade e no tratamento da dor neuropática periférica do diabético; da bupropiona, que pode ser utilizada para diminuir desejos associados a consumos aditivos e atenuar os sintomas de abstinência da nicotina em doentes que estejam a tentar deixar de fumar; e da trazodona, que pode ser utilizada para o tratamento da insónia (69,77,86–88,78–85).

Neste grupo encontram-se fármacos com diferentes mecanismos de ação. A venlafaxina, desvenlafaxina, milnaciprano e duloxetina inibem a recaptção da serotonina e da norepinefrina. Podem ser utilizados nos casos em que os ISRS são ineficazes. Ajudam também no alívio das dores pela inibição da recaptção desses neurotransmissores. Tal como os ISRS, estes antidepressivos têm também pouca atividade de bloqueio dos recetores α -adrenérgicos, muscarínicos e histamínicos, tendo por isso poucos efeitos adversos provenientes desse bloqueio (69).

A bupropiona representa um inibidor fraco da recaptção da dopamina e da norepinefrina. Já a mirtazapina melhora a neurotransmissão de serotonina e norepinefrina, servindo como um antagonista dos recetores α_2 pré-sinápticos. Alguma atividade antidepressiva poderá estar relacionada com o antagonismo nos recetores 5-HT₂ (recetor da serotonina). Dado que tem uma potente atividade anti-histamínica, a mirtazapina é altamente sedativa, pelo que pode ser utilizada nos doentes com depressão que tenham dificuldade em adormecer. A trazodona e a nefazodona são inibidores fracos da recaptção de serotonina e o seu benefício terapêutico aparenta estar relacionado com o bloqueio dos recetores 5-HT_{2a} pós-sinápticos. Têm também efeito sedativo pela mesma razão que a mirtazapina (69).

A vilazodona é um inibidor da recaptção da serotonina e um agonista parcial do 5-HT_{1a}. Ainda não se sabe até que ponto é que esta atividade de agonista contribui para os efeitos terapêuticos obtidos pela utilização deste fármaco. Por fim, a vortioxetina tem como mecanismos de ação propostos a inibição da recaptção de serotonina, o facto de ser agonista do 5-HT_{1a} e antagonista do 5-HT₃ e 5-HT₇ (recetores da serotonina) (69).

Todos os fármacos restantes não têm ainda um mecanismo de ação farmacológico bem esclarecido, pelo que não é possível descrevê-los com precisão. Existe, no entanto, evidência de que estes têm um efeito antidepressivo.

Na [Tabela 1.6](#), estão apresentados os fármacos pertencentes a este subgrupo atualmente reconhecidos pela OMS. Em anexo, apresentam-se os fármacos com AIM em Portugal (77,78,87,88,79–86).

Tabela 1.6 - Outros antidepressivos. Adaptado de WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2019 (61)

Outros antidepressivos	
Oxitriptano	Tianeptina
Triptofano	Pivagabina
Mianserina	Venlafaxina
Nomifensina	Milnaciprano
Trazodona	Reboxetina
Nefazodona	Gepirona
Minaprina	Duloxetina
Bifemelano	Agomelatina
Viloxazina	Desvenlafaxina
Oxaflozano	Vilazodona
Mirtazapina	<i>Hyperici herba</i>
Bupropiona	Vortioxetina
Medifoxamina	Esketamina

As doses recomendadas variam muito entre estes fármacos, mantendo-se no intervalo de 8mg a 300mg diários. Como é normal, a resposta surge entre 1-2 semanas após o início do tratamento. O aumento de dose deve ser efetuado se a resposta for insuficiente. Para garantir ausência de sintomas, o tratamento deve durar pelo menos 6 meses. Em alguns fármacos, como a bupropiona, deve evitar-se a toma à hora de deitar, uma vez que um dos seus efeitos adversos é a insónia. O seu uso não é recomendado em doentes com menos de 18 anos, pois não existem dados relativos à eficácia e segurança que sustentem a sua administração neste grupo etário. Os idosos seguem um esquema terapêutico semelhante ao dos adultos, salvo em algumas exceções como a tianeptina, a vortioxetina,

a reboxetina ou a trazodona, cuja dose deve ser metade da recomendada para os adultos (77,78,87,88,79–86).

Estes antidepressivos estão contraindicados nos casos de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer excipiente. Estão também contraindicados nos casos de doentes com doença hepática grave, com hipertensão ou doença coronária grave ou instável, com insuficiência renal grave, e em uso concomitante com os IMAO (devido ao risco de síndrome serotoninérgica) ou com inibidores do CYP1A2, como a fluvoxamina (antidepressivo), ciprofloxacina (antibiótico) ou enoxacina (antibiótico) (77,78,87,88,79–86).

Existem algumas precauções e advertências quanto a este grupo de antidepressivos tão diverso. Deve ter-se atenção à ocorrência da depressão da medula óssea, que se manifesta sob a forma de granulocitopenia ou agranulocitose ou à ocorrência de uma hipomania/mania em doentes bipolares. Se algum destes quadros se verificar, o tratamento deverá ser suspenso. A suspensão deverá também acontecer caso ocorram icterícia ou convulsões. A precaução deve ser reforçada em doentes com diabetes, problemas cardiovasculares (angina *pectoris*, enfarte do miocárdio recente), fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT, insuficiência hepática e insuficiência renal, mantendo-os sob vigilância; assim como em doentes que apresentem glaucoma com ângulo estreito ou sintomas indicativos de hipertrofia prostática. É também necessária precaução nos casos de hipertiroidismo, perturbação da micção, hipotensão ortostática, acatisia e hiponatremia. A administração de antidepressivos em doentes com esquizofrenia ou com outras perturbações psicóticas pode resultar num agravamento dos sintomas psicóticos, nomeadamente na intensificação de pensamentos paranoicos. Uma interrupção abrupta do tratamento com estes antidepressivos, após administração prolongada, pode causar sintomas de privação. Não foi documentado nenhum efeito da agomelatina em doentes com idade ≥ 75 anos, pelo que este antidepressivo não deve ser utilizado em doentes desse grupo etário (77,78,87,88,79–86).

Está contraindicada a administração destes fármacos com os IMAO, pois podem levar ao desenvolvimento da síndrome serotoninérgica. Estes antidepressivos mostram interações com a varfarina, pois pode haver uma alteração no tempo de protrombina; com o álcool, pois os antidepressivos intensificam os efeitos sedativos do álcool; com fenotiazinas (como clorpromazina, flufenazina), já que foi observada hipotensão ortostática grave

aquando da toma concomitante destes com os antidepressivos; com os contraceptivos orais, pois o metabolismo dos antidepressivos é acelerado por estes; com a carbamazepina, uma vez que reduz as concentrações plasmáticas dos antidepressivos, reduzindo a sua eficácia; com a levodopa, cujo metabolismo é acelerado pelos antidepressivos, o que pode levar a uma maior incidência dos efeitos indesejáveis; com benzodiazepinas, pois os antidepressivos podem aumentar as propriedades sedativas das mesmas; com sistemas transdérmicos de nicotina, pois pode originar um aumento da pressão arterial; com anticoagulantes orais, antiagregantes plaquetários ou medicamentos com efeito na função das plaquetas, pois pode haver um aumento do risco de hemorragia; com a erva de S. João (*Hypericum perforatum*), pelo risco do aumento da incidência de reações adversas, incluindo a síndrome serotoninérgica (77,78,87,88,79–86).

Os dados sobre a toma destes antidepressivos na gravidez são escassos na grande maioria dos casos, e indicam que estes não causam danos fetais nem neonatais. Contudo, os benefícios da sua utilização deverão ser ponderados em relação aos possíveis riscos para o feto ou recém-nascido. Quando os fármacos são usados até perto do parto, deve monitorizar-se o recém-nascido quanto à ocorrência de sintomas de abstinência, como choro de longa duração, distúrbios do sono, tremores ou dificuldade respiratória. Uma das exceções é a bupropiona, cuja utilização mostrou estar associada a um risco acrescido de determinadas malformações cardiovasculares congénitas e, portanto, não deve ser usada na gravidez. Quanto à amamentação, há uma escassez de dados quanto aos níveis de metabolitos dos antidepressivos excretados no leite humano, sendo que a maioria mostra que existe apenas uma pequena percentagem a ser excretada. Assim, a decisão de continuar ou descontinuar a amamentação, bem como a decisão de continuar ou descontinuar a terapêutica com os antidepressivos, deve ser realizada tendo em consideração o benefício do aleitamento para o bebé e o benefício da terapêutica para a mulher. Sabe-se que a bupropiona e os seus metabolitos são excretados no leite humano, devendo proceder-se da forma descrita anteriormente. Nos casos da tianeptina e do milnaciprano, estes são excretados no leite materno, devendo suspender-se a amamentação (77,78,87,88,79–86).

Em geral, qualquer psicofármaco pode perturbar o raciocínio, o pensamento ou as capacidades motoras. Assim, mesmo que um dado fármaco não tenha demonstrado efeitos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas, aconselha-se o doente a

evitar essas atividades, pelo menos até estar seguro de que as suas capacidades não são afetadas (77,78,87,88,79–86).

Aquando da administração destes fármacos, podem surgir efeitos indesejáveis, tais como náuseas, vômitos, dores abdominais, obstipação, anorexia, aumento de peso, xerostomia, taquicardia, arritmias, cefaleias, agitação, insónias, desorientação, alucinações, inquietação, sonolência, fadiga, sedação, tremores, priapismo, visão alterada e mialgia (77,78,87,88,79–86).

A sobredosagem com estes fármacos apresenta sintomas variados, de uma sedação prolongada, estado de confusão, convulsões, síndrome serotoninérgica a tonturas, náuseas e vômitos. Como não existe um antídoto específico para estes antidepressivos, o tratamento da sobredosagem consiste na lavagem gástrica e na administração de carvão ativado, acompanhada de uma terapêutica sintomática e de suporte das funções vitais (77,78,87,88,79–86).

De notar, ainda, que a depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (pensamentos/comportamentos relacionados com o suicídio). Este risco prevalece até que ocorra remissão significativa dos sintomas. Assim, os doentes que realizem tratamento antidepressivo deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que comecem a revelar-se melhorias. Geralmente, o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação. Não obstante, a terapêutica deverá ser sempre acompanhada de uma monitorização rigorosa, especialmente nos doentes de maior risco e numa fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Em alguns doentes predispostos ou idosos, estes antidepressivos podem provocar psicoses iatrogénicas, ou seja, delírios, especialmente à noite. Além disso, uma sobredosagem destes fármacos pode dar origem a arritmias cardíacas. Doentes e cuidadores devem ser alertados para a monitorização de qualquer agravamento da situação clínica e procurar assistência médica imediatamente, caso este ocorra (62,63,73–82,64,83–89,65–68,70–72).

2.3. Perfil de Prescrição e Utilização de Antidepressivos

Os problemas de saúde mental, nos quais se insere a depressão, têm vindo a ser cada vez mais prevalentes na Europa. Dez milhões de europeus experienciam pelo menos um problema mental durante a sua vida e dezenas de milhares morrem todos anos, quer diretamente devido a doenças mentais, ou indiretamente através do suicídio – que, como

referido anteriormente, pode estar ligado à doença mental em si, embora existam outros fatores determinantes. Além disto, os gastos económicos são altos, estimados em 4% do PIB dos 28 países europeus, como descrito no ponto 2.5. do *subcapítulo A* (42).

As estatísticas mostram que o consumo de antidepressivos continua a aumentar em toda a Europa, com especial destaque para a Islândia. O consumo de antidepressivos atingiu as 147,5 doses diárias definidas (DDD) por 1000 habitantes por dia, em 2019. Este aumento pode dever-se não só à elevada prevalência da doença, mas também ao melhor diagnóstico da mesma, mais facilidade no acesso à terapêutica farmacológica ou uma evolução das orientações clínicas para o tratamento. Certos países como a Estónia, a Hungria, a Lituânia e a Letónia apresentam um menor número de DDD por 1000 habitantes por dia. Em parte considerável, isto pode ser explicado pelo estigma social contra as doenças mentais sentido nesses países, o que dificulta a procura por acompanhamento e tratamento adequados (16,42,90).

Cada vez mais o consumo de psicofármacos apresenta também uma tendência de crescimento em Portugal. Em 2018, o consumo de antidepressivos alcançou 111,6 DDD por 1000 habitantes por dia, o que equivale a 8,8 milhões de embalagens vendidas. Ocupa a quinta posição entre os países analisados quanto ao consumo dessa classe de fármacos. Os mais consumidos foram as benzodiazepinas (alprazolam e lorazepam) e análogos, como por exemplo o zolpidem, seguidos pelos fármacos antipsicóticos e antidepressivos (15,16).

Dados de 2012, revelavam que o antidepressivo com maior consumo em Portugal era a sertralina, seguida da fluoxetina. Desde 2000 que se observa um crescimento acentuado do consumo do escitalopram, da sertralina e da fluoxetina. Observa-se também o crescimento da utilização de paroxetina e venlafaxina, embora menor quando comparado com o das primeiras, como representado na [Figura 1.10](#) (91). Todavia, os dados apresentados referem-se ao período entre os anos de 2000 e 2012, verificando-se neste âmbito uma notória escassez de estudos.

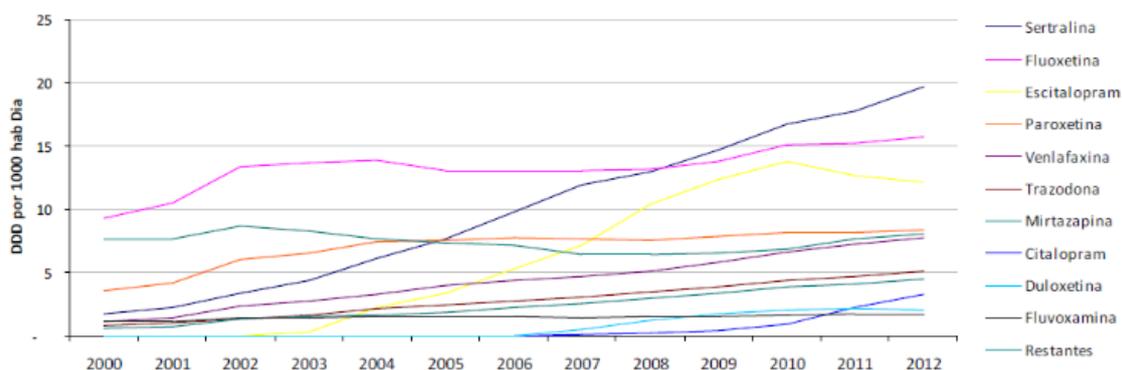


Figura 1.10 - Evolução da utilização das principais substâncias ativas dos antidepressivos. Adaptado de (91)

C. Biomarcadores

Como referido anteriormente, o tratamento da depressão é baseado em informações empíricas e *guidelines* baseadas na evidência. No entanto, muitos dos doentes não experienciam uma remissão dos sintomas ou sequer uma resposta ao tratamento, mesmo após várias tentativas. Isto significa que a descoberta de biomarcadores associados à efetividade e segurança do tratamento, que possam antever a resposta ao uso de antidepressivos se torne essencial, de modo a permitir uma abordagem personalizada, maximizando a probabilidade de resposta ao tratamento ou a remissão da doença, minimizando também os efeitos secundários (1,57,59,92).

1. Biomarcadores: Definição e Função

Um biomarcador representa uma observação biológica que substitui e antevê (idealmente) um *endpoint* ou um resultado clínico intermédio que é mais difícil de analisar. Desempenha um papel essencial no desenvolvimento de fármacos e de dispositivos médicos (93,94). A definição do termo MeSH (*Medical Subject Headings*) para biomarcadores é (95):

“Measurable and quantifiable biological parameters (e.g., specific enzyme concentration, specific hormone concentration, specific gene phenotype distribution in a population, presence of biological substances) which serve as indices for health-

and physiology-related assessments, such as disease risk, psychiatric disorders, ENVIRONMENTAL EXPOSURE and its effects, disease diagnosis; METABOLIC PROCESSES; SUBSTANCE ABUSE; PREGNANCY; cell line development; EPIDEMIOLOGIC STUDIES; etc.”

A utilização clínica de biomarcadores apresenta diversas vantagens, entre as quais o facto de que os biomarcadores são mais simples de utilizar e também mais baratos quando comparados com os *endpoints* finais e podem ser repetidos num curto período de tempo (por exemplo, medir a pressão arterial é mais fácil e rápido do que realizar um ecocardiograma). Permitem ainda evitar problemas éticos associados à medição dos *endpoints* clínicos (93). A [Tabela 1.7](#) ilustra alguns exemplos de biomarcadores:

Tabela 1.7 - Exemplos de biomarcadores e onde são utilizados. Adaptado de (93)

Biomarcador	Tratamento/Doença
Concentração de fármacos	Antibióticos, lítio, digoxina, fenitoína
Tiroxina/TSH	Doença da tiroide
Glucose	Diabetes <i>mellitus</i>
Razão internacional normalizada (INR)	Varfarina
Débito expiratório máximo instantâneo	Obstrução reversível das vias respiratórias
Pressão arterial	Hipertensão
Pressão intraocular	Glaucoma

Foram definidos vários biomarcadores de acordo com a sua aplicabilidade. É importante referir que um biomarcador pode satisfazer vários critérios para diferentes usos, sendo por isso importante gerar evidência para cada definição (96).

Assim sendo, os biomarcadores podem dividir-se em sete grupos, conforme ilustrado no esquema da [Figura 1.11](#).

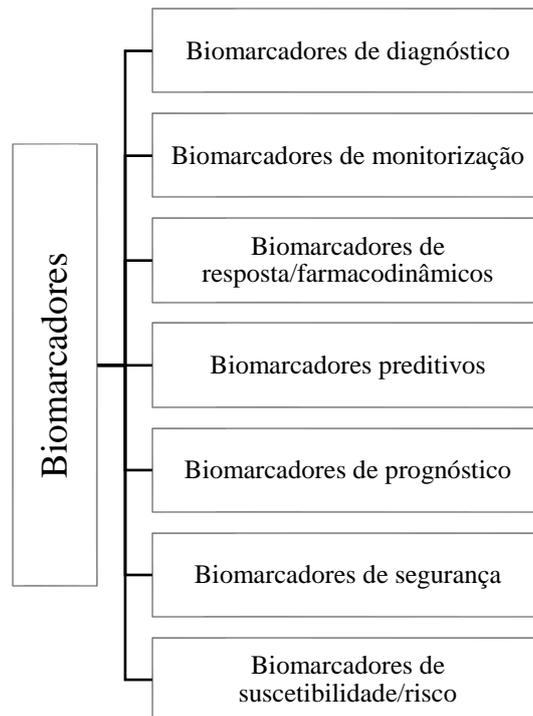


Figura 1.11 - Tipos de biomarcadores existentes. Adaptado de (89)

De seguida, apresenta-se uma caracterização genérica de cada grupo de biomarcadores:

a) Biomarcadores de diagnóstico: Este tipo de biomarcador deteta ou confirma a presença de uma doença ou condição de interesse. Pode ser usado não só para identificar doentes com determinada patologia, mas também para redefinir a classificação desta. Os biomarcadores de diagnóstico podem ser úteis numa série de circunstâncias clínicas, como em doenças com baixa prevalência, ou ilusórios noutros contextos, como em doenças muito comuns, uma vez que a sua avaliação pode ser realizada várias vezes com um baixo risco (por exemplo, a hipertensão e a hiperglicemia podem ser diagnosticadas através de métodos pouco invasivos), logo existe uma maior possibilidade da ocorrência de falsos-negativos ou falsos-positivos (96).

b) Biomarcadores de monitorização: Este tipo de biomarcador indica o estado de uma doença ou condição como evidência da exposição a determinado agente ambiental, ou para detetar o efeito de um medicamento. Muitos dos biomarcadores usados na prática clínica são muito imprecisos, necessitando geralmente de maior análise clínica. Os biomarcadores de monitorização são também importantes na garantia da segurança dos participantes em ensaios clínicos. Podem ainda ser úteis na medição de efeitos

farmacodinâmicos, na detecção de evidência precoce de determinada resposta terapêutica, e na detecção de complicações de uma doença ou terapêutica (96).

c) Biomarcadores de resposta/farmacodinâmicos: Os biomarcadores farmacodinâmicos marcam alguma alteração que ocorra como resposta a uma exposição a um medicamento ou agente ambiental. Pode ser extremamente útil, tanto na prática clínica como no desenvolvimento terapêutico. A interpretação destes nem sempre é simples, tornando essencial que se valide a mudança observada nestes biomarcadores, de modo a ser fiável. A utilização destes biomarcadores levanta ainda outros problemas, como por exemplo o facto de não refletirem as respostas farmacodinâmicas corretas (96).

d) Biomarcadores preditivos: A presença ou alteração destes biomarcadores prediz a probabilidade de um indivíduo ou grupo de indivíduos experienciarem um efeito favorável ou não favorável devido à exposição a um medicamento ou agente ambiental (96). São importantes para “estratégias de enriquecimento” no *design* e direção dos ensaios clínicos, especialmente na fase de desenvolvimento, onde há uma preferência por participantes que tenham elevados níveis de um certo biomarcador preditivo, de modo a possibilitar um sinal claro de que o tratamento em estudo tem, de facto, efeito nas pessoas nas quais é mais provável que ele funcione (96,97). A utilização deste tipo de biomarcadores permite uma abordagem mais direcionada, sobretudo quando comparados com os biomarcadores de prognóstico, referidos a seguir (96).

e) Biomarcadores de prognóstico: Um biomarcador de prognóstico é usado para identificar a probabilidade de um evento clínico acontecer, de haver recorrência da doença, ou progressão desta, em doentes com uma doença ou condição de interesse. São utilizados em ensaios clínicos para estabelecer os critérios de inclusão ou de exclusão, bem como para a identificação de populações de alto risco (96).

f) Biomarcadores de segurança: Um biomarcador de segurança é medido antes ou depois da exposição a determinada intervenção clínica ou agente ambiental para indicar a probabilidade, a presença ou a extensão da toxicidade. Este tipo de biomarcadores é, portanto, útil para a identificação de doentes que estejam a experienciar efeitos adversos a dado tratamento. Podem também ser usado para monitorizar uma população que esteja exposta a determinado risco ambiental (96).

g) Biomarcadores de suscetibilidade/risco: O biomarcador de suscetibilidade/risco indica o potencial para o desenvolvimento de uma doença ou condição médica num

indivíduo saudável. É semelhante ao biomarcador de prognóstico, no entanto o biomarcador de suscetibilidade avalia o desenvolvimento de uma doença decorrente da exposição e não o prognóstico de um doente já com diagnóstico de dada doença (96).

Assim, os biomarcadores podem ter várias utilizações, como por exemplo (93):

1. Despistar doenças;
2. Caracterizar doenças;
3. Descartar, diagnosticar e monitorizar doenças;
4. Apresentar o prognóstico de doenças;
5. Individualizar as intervenções terapêuticas, ao monitorizar as respostas a determinadas terapias ou prevendo os seus efeitos;
6. Antever reações adversas a fármacos;
7. Identificar tipos de células, no caso de biomarcadores histológicos.

Na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, os biomarcadores são também muito úteis:

- Como alvos para o rastreio de compostos durante a descoberta de fármacos (como por exemplo, a medição da atividade de ciclo-oxigenase (COX), para identificar potenciais agentes anti-inflamatórios);
- Como *endpoints* para estudos farmacodinâmicos (por exemplo, o colesterol sérico como biomarcador da ação de um fármaco destinado à prevenção de doenças cardiovasculares);
- No estudo da relação entre a concentração ou dose de um fármaco e o seu efeito;
- Na avaliação da eficácia em ensaios clínicos.

Também foi sugerido o uso de biomarcadores na gestão de doenças oncológicas (98):

- Para avaliar o risco de cancro;
- Para estudar as interações entre o tumor e o doente;
- Para examinar a carga tumoral;
- Para evidenciar a função celular, como por exemplo, vias de apoptose.

2. Biomarcadores na Depressão

Conforme referido anteriormente, o tratamento para a depressão envolve várias abordagens, sendo os antidepressivos os mais utilizados para este efeito. A maioria dos doentes não apresenta uma resposta favorável a estes fármacos, nem conseguem atingir uma remissão completa da doença. Contudo, e apesar da heterogeneidade presente na resposta aos antidepressivos, as *guidelines* para o tratamento da doença continuam a apresentar uma abordagem muito geral, não especificando e não considerando as características individuais ou a variabilidade de cada doente, para além de que a existência de uma grande diversidade de fármacos antidepressivos aumenta a dificuldade de encontrar um que seja o “certo” para determinada pessoa. No entanto, existem já *guidelines* que operam uma tentativa de referência à utilização clínica da farmacogenómica embora ainda pouco específicas. Assim, e porque a falta de resposta a estes fármacos tem implicações que vão para além da saúde (ausência da melhoria dos sintomas e existência de efeitos adversos que possam causar dano noutros sistemas para além do nervoso), como implicações sociais e económicas, torna-se necessário identificar biomarcadores úteis que estejam associados à depressão *major* e também biomarcadores que consigam prever a resposta ao tratamento farmacológico (1,99). Atualmente, os biomarcadores capazes de prever a resposta ao tratamento da depressão são pouco ou nada utilizados a nível clínico, uma vez que a maioria não demonstra especificidade, sensibilidade e reprodutibilidade suficiente. Como mencionado anteriormente, o tratamento é escolhido com base em características clínicas, como a severidade da doença, a história clínica da resposta a outros antidepressivos e as comorbilidades. Assim que o tratamento é iniciado, uma resposta positiva, embora que precoce, é encarada como uma melhoria dos sintomas clínicos (92,100). A descoberta de biomarcadores, tanto farmacogenómicos como não farmacogenómicos, irá ajudar no desenvolvimento da abordagem clínica de precisão, neste caso concreto, no que diz respeito à área da psiquiatria e saúde mental; na melhoria da efetividade do tratamento e, conseqüentemente, na remissão da doença; bem como na descoberta de novos alvos terapêuticos para a terapêutica antidepressiva (92).

2.1. Biomarcadores Não Farmacogenômicos

Os biomarcadores não farmacogenômicos incluem todos os biomarcadores que podem ser utilizados para prever uma resposta à depressão não relacionados com o DNA e/ou RNA.

2.1.1. Neuroimagem

Alguns estudos indicam que a neuroimagem pode ser útil no prognóstico da resposta, mesmo antes de se iniciar o tratamento. Estudos sobre o tratamento com antidepressivos reportaram que a atividade do córtex cingulado anterior (localizado no corpo caloso e que está envolvido no processamento emocional) está associada com a resposta ao tratamento com os fármacos antidepressivos *standard*, assim como com o tratamento a curto prazo através da privação do sono e do EMT. Foi também demonstrado que uma melhoria da atividade no córtex orbitofrontal, uma região do córtex pré-frontal, poderia ser um bom indicador da resposta clínica. Tanto o córtex cingulado anterior como o córtex orbitofrontal são importantes componentes do sistema mesolímbico, e o córtex orbitofrontal demonstrou ser responsável pelo processamento da recompensa a vários tipos de estímulos. Assim, uma melhoria da atividade nestas duas regiões pode refletir uma melhor capacidade de resposta ao estímulo hedônico, aumentando a qualidade da recompensa. Sendo o hedonismo o inverso da anedonia, um dos sintomas da depressão, a melhoria da atividade nestas regiões pode servir como um bom biomarcador preditivo de uma resposta clínica (100,101).

Alguns estudos de neuroimagem estrutural sugerem também que o volume de certas regiões do cérebro, como o córtex cingulado anterior e o hipocampo, podem prever essa resposta clínica. Uma redução de volume no hipocampo direito, responsável pela memória, é um preditor de uma baixa probabilidade de eficácia do tratamento (100).

A neuroimagem estrutural e funcional tem então o potencial de conseguir estratificar os doentes em grupos, de acordo com as suas características biológicas, com vista a determinar padrões específicos de resposta ao tratamento (102). Outro estudo demonstrou ainda que, através de ressonâncias magnéticas, a conexão entre a área subcalosa e o giro cingulado estava altamente relacionada com a resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos (103).

2.1.2. Metabolómica

A metabolómica caracteriza-se como o estudo dedicado à identificação e quantificação dos metabolitos, moléculas (ou pequenas moléculas) presentes nas células, tecidos e fluídos corporais que podem fornecer informação sobre alterações nas vias metabólicas e bioquímicas, e que podem também fornecer conhecimento sobre os mecanismos associados à doença, à eficácia e aos efeitos adversos de fármacos. Os metabolitos são o produto final de várias interações entre expressão genética, função proteica e ambiente celular. Deste modo um fenótipo metabólico específico é influenciado não só pelo genótipo, mas também por vários fatores ambientais, como stress, estado nutricional, idade, sexo, presença de doenças, pré-administração de fármacos ou administração concomitante destes. É portanto importante, o desenvolvimento de biomarcadores específicos para as doenças psiquiátricas como a depressão, de modo a conseguir estabelecer-se um diagnóstico e tratamento corretos (92,104,105).

Os perfis metabólicos como possíveis biomarcadores associados à resposta à sertralina foram elemento de análise no estudo onde foi observada a descida dos níveis de 5-metoxitriptamina e um aumento dos níveis de ácido araquidónico e de ácido alfacetoglutárico, após uma semana de tratamento. Os resultados observados foram associados a uma redução dos sintomas. Além disso, após quatro semanas de tratamento, observaram-se descidas dos níveis do ácido láctico, leucina, isoleucina e valina (106,107).

Um outro estudo juntou a farmacometabolómica e a farmacogenómica para identificar genes associados a metabolitos que estariam associados à resposta a ISRS. Esta junção permitiu a integração tanto dos fatores ambientais e variabilidade genómica, como dos fatores que influenciam a resposta farmacológica. Foram identificados 31 metabolitos, principalmente relacionados com neurotransmissores, e também polimorfismos de nucleótido único (SNP) em genes que não eram anteriormente conhecidos por estarem envolvidos na resposta a ISRS ou na regulação das vias relacionadas com a serotonina (105).

Assim, a construção de perfis metabólicos tem grande potencial para a identificação de metabolitos individuais, e, mais importante, para a identificação de vias metabólicas envolvidas na resposta antidepressiva. A inclusão de dados metabolómicos na medicina irá fornecer uma quantidade inestimável de dados que poderão ser utilizados como possíveis biomarcadores na resposta a antidepressivos (92).

2.2. Biomarcadores Epigenéticos

Os biomarcadores epigenéticos referem-se a traços fenotípicos hereditários que podem permitir antever resultados clínicos, como a metilação do DNA, modificações pós-transcricionais das histonas e microRNAs. Estes mecanismos epigenéticos estão envolvidos na resposta aos antidepressivos de duas formas: a primeira relaciona-se com a interação entre estímulos ambientais e o genoma, ou seja, modificações induzidas pelo ambiente podem levar a alterações a longo prazo da expressão de genes metilados/não metilados; a segunda relaciona-se com o efeito direto ou indireto dos fármacos no estado epigenómico, o que pode influenciar a resposta ao tratamento, como por exemplo, alguns fármacos exercem parte da sua ação terapêutica tendo como alvo a DNA metiltransferase I e histonas deacetilases ou alterando os níveis de metilação, o que pode afetar a expressão dos genes (92).

2.2.1. Metilação do DNA

A metilação do DNA refere-se à adição de grupos metil na quinta posição de uma citosina de modo a formar a 5-metilcitosina. Esta reação é catalisada pela família das DNA metiltransferases. Recentemente, vários estudos têm focado a sua atenção num possível papel da metilação do DNA nos mecanismos associados com a evolução de doenças psiquiátricas relacionadas com o stress (92).

O gene SLC6A4 tem sido associado a uma maior vulnerabilidade para a depressão, e pode também representar um componente importante para a resposta ao tratamento. Um estudo mostrou que a metilação do gene SLC6A4 está associada a uma melhor resposta antidepressiva. Ou seja, uma hipometilação do DNA pode determinar uma resposta debilitada ao tratamento com antidepressivos, sendo que esta varia com os fármacos (92).

Também o gene que codifica para a neurotrofina BDNF, já mencionada anteriormente como estando envolvida na fisiopatologia da depressão, tem sido considerado um potencial biomarcador para a antevisão da eficácia dos antidepressivos. Os doentes com depressão apresentam níveis baixos de BDNF no sangue, níveis esses que aumentam com o tratamento antidepressivo; além disso, vários dados indicam uma correlação positiva entre as alterações dos níveis de BDNF e uma melhoria dos sintomas, o que sugere que a BDNF poderá ser um bom biomarcador (92).

Em linha com estas descobertas, tenta-se saber se poderão existir alterações na metilação do DNA no gene da BDNF, de modo a estabelecer se estas também poderão prever a resposta ao tratamento. Um estudo mostrou que os doentes que apresentam hipometilação desta região são também aqueles cuja terapêutica antidepressiva pode falhar com maior frequência (92,108).

Todos estes estudos sugerem que existe um potencial clínico nos biomarcadores baseados na metilação do DNA. Além disso, as modificações epigenéticas poderão ser moduladoras da resposta individual ao tratamento antidepressivo, especialmente as modificações que ocorrem durante a vida, o que poderá explicar o porquê da terapêutica farmacológica dever ser personalizada (92).

2.2.2. Modificações nas Histonas

As histonas são proteínas que empacotam e ordenam o DNA de modo a formarem os nucleossomas. São os principais componentes da cromatina, atuando como carretéis onde o DNA se enrola. Desempenham também um importante papel na regulação genética. As histonas passam por várias modificações pós-transcricionais que alteram a sua interação com o DNA e proteínas nucleares, como acetilação, metilação, entre outras (92).

Existem estudos onde tem sido demonstrado que os doentes que respondiam ao tratamento com citalopram nas primeiras oito semanas apresentavam uma diminuição significativa nos níveis de histonas num dos promotores do gene BDNF, efeito esse que foi acompanhado por uma subida da expressão de mRNA do BDNF, ao contrário do observado nos doentes que não responderam à medicação (109).

Embora não existam muitos dados disponíveis na literatura, estes estudos iniciais sugerem que estas modificações nas histonas podem também representar um potencial biomarcador (92).

2.2.3. microRNAs (miRNAs)

Os microRNAs (miRNA) são moléculas RNA não codificantes de cadeia simples. Estão envolvidos na regulação do RNA mensageiro (mRNA), ao induzir a degradação ou tradução silenciosa do mRNA e podem até, em certos casos, ativar a tradução ou transcrição ao ligarem-se a promotores de genes específicos (92).

Pesquisas recentes sugerem que a ação e eficácia do tratamento farmacológico com antidepressivos pode estar associado com alterações na expressão e função do miRNA.

De acordo com o estudo de Lopez *et al* (2014), um miRNA específico, o miR-1202, poderá servir como um biomarcador capaz de prognosticar a resposta ao tratamento (110).

Um outro ensaio investigou os níveis de expressão do miRNA-124 em doentes antes e depois de serem tratados com antidepressivos, e observou-se que os níveis desse miRNA nos doentes com depressão eram muito maiores quando comparados com os controles. Esses níveis baixavam após oito semanas de tratamento e estavam relacionados com a resposta ao tratamento antidepressivo (111).

Também neste caso, a literatura apresenta um número limitado de estudos, nomeadamente sobre a possibilidade dos miRNAs se considerarem biomarcadores. Contudo, estes proporcionam uma evidência preliminar de que miRNAs específicos (como os mencionados acima) poderão ser considerados biomarcadores úteis de predição de resposta ao tratamento antidepressivo (92).

2.2.4. Biomarcadores Relacionados com a Inflamação

Como já referido anteriormente, há uma evidência crescente de que as citocinas pró-inflamatórias (como interleucinas, moléculas da família do interferão) exercem um papel importante na fisiopatologia da depressão. Para além disso, os biomarcadores inflamatórios têm demonstrado bom potencial para prever os *outcomes* dos tratamentos com antidepressivos (92).

i. Variantes genéticas nos genes inflamatórios

Estudos recentes demonstraram a existência de vários SNP nos genes das interleucinas, como a IL-1 β , a IL-6 e a IL-11, os quais podem influenciar a resposta aos fármacos antidepressivos. Os polimorfismos da IL-1 β modulam a resposta a diferentes fármacos antidepressivos, e uma das suas variantes dentro do locus 2q14 T-511C, a variante -511C/C homozigota, mostra uma redução de resposta ao fármaco fluoxetina e à paroxetina (92).

ii. mRNA e resposta ao tratamento

Vários estudos mostram uma associação entre níveis altos de mRNA dos genes inflamatórios e uma resposta insatisfatória aos antidepressivos. Níveis altos de mRNA,

de IL-1 β e de TNF podem prever a ausência de resposta a diferentes fármacos antidepressivos, como o escitalopram e a nortriptilina (92).

iii. Proteínas e resposta ao tratamento

Uma proteína que poderá ser relevante como biomarcador para a resposta ao antidepressivo é a proteína C reativa (CRP), cujos níveis estão associados com a resposta a diferentes antidepressivos. Um estudo demonstrou que o escitalopram é menos eficaz em doentes com altos níveis de CRP, enquanto que a nortriptilina apresenta maior eficácia em doentes com níveis moderados de CRP. Assim, sugere-se que os ISRS, como a fluoxetina, o escitalopram, a paroxetina e a sertralina, sejam os mais indicados para doentes com baixos níveis de CRP, enquanto doentes com níveis inflamatórios mais altos respondem melhor a fármacos que têm como alvo a dopamina. Contudo, o uso clínico destes biomarcadores necessita de mais validação (92,112).

iv. Genes relacionados com a neuroplasticidade

O BDNF, a proteína que promove o crescimento e diferenciação de novos neurónios e a sobrevivência dos já existentes, bem como o crescimento sináptico e dendrítico, é das moléculas neurotróficas mais investigadas como potencial biomarcador. Como já referido anteriormente, os doentes com depressão apresentam níveis baixos de BDNF, tanto no sangue como no cérebro. Estando o BDNF envolvido nos demais mecanismos, tem sido sugerido como um potencial biomarcador (10,92).

Vários estudos têm tentado relacionar os diferentes genótipos com os *outcomes* clínicos, no entanto, os resultados obtidos são contraditórios. Também se tem tentado correlacionar os níveis de BDNF no sangue com a resposta farmacológica, e, embora se tenham descrito alterações nos níveis de BDNF durante o tratamento antidepressivo, as diferenças observadas não são relevantes. Todavia, mesmo o BDNF não sendo considerado um biomarcador, as alterações dos níveis deste durante o tratamento são associadas a uma melhoria clínica, o que apoia a teoria de que a resposta farmacológica está ligada a alterações neuroplásticas (92).

2.3. Biomarcadores Farmacogenômicos

Muita da variabilidade inter-individual observada na eficácia e segurança dos fármacos deve-se a polimorfismos nos genes que codificam as proteínas envolvidas nas suas farmacocinética e farmacodinâmica, ou ainda nas respostas imunológicas (113). A maioria da variabilidade genética humana pode ser explicada pelos SNP, sendo exemplos destes, as alterações de um par de bases na sequência do DNA, o que faz com que os estudos farmacogenéticos se foquem mais nesta variante. Variantes menos comuns, como deleções, inserções e variações no número de cópias, poderão ser relevantes nalgumas doenças psiquiátricas com uma componente de neuro desenvolvimento (como esquizofrenia ou autismo), mas provavelmente não desempenham nenhum papel importante na depressão (114).

Dado que esta variabilidade inter-individual originada por polimorfismos genéticos explica cerca de 20-30% da variabilidade na resposta a fármacos, torna-se importante abranger biomarcadores farmacogenômicos na prática clínica, de modo a que estes possam prever a eficácia da resposta farmacológica ou informar sobre o risco do doente desenvolver reações adversas aos fármacos (113).

Foram já identificadas várias variantes genéticas que levam a alterações na estrutura ou funcionalidade do gene, e que por sua vez, conduzem a diferenças na resposta farmacológica ou toxicidade. Os biomarcadores farmacogenômicos estão maioritariamente localizados nos genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos, transportadores e alvos terapêuticos. O citocromo P450 (CYP450) é o exemplo mais conhecido, uma vez que as enzimas codificadas por este citocromo desempenham um papel importante na oxidação e redução de substâncias endógenas ou de xenobióticos, sendo por isso importantes no metabolismo dos fármacos. Os genes do CYP450 são altamente polimórficos entre os indivíduos e também entre populações, o que pode ter grandes implicações na bioativação e/ou destoxificação dos fármacos (113,115).

No caso particular dos fármacos antidepressivos, a investigação no campo da farmacogenómica mostra que variantes nos genes que codificam os citocromos CYP2D6 e CYP2C19, as principais enzimas envolvidas no metabolismo desta classe de fármacos, podem ser consideradas biomarcadores farmacogenômicos com evidência científica suficiente para que possam ser aplicados clinicamente. Também são estudados, embora

menos intensivamente, os CYP2B6 e CYP2C9. Uma vez que existe uma grande variabilidade inter-individual no metabolismo destes fármacos, é de interesse clínico a individualização da medicina, o que leva a uma maior produção de testes genéticos que consigam detetar variantes do CYP, que irão ajudar na antecipação dos resultados dos tratamentos com antidepressivos. Contudo, estes testes só serão utilizados extensivamente caso se forneçam *guidelines* e opções de tratamento precisas e específicas baseadas nos mesmos (114,116).

Os estudos farmacogenómicos dos genes do CYP dividem-se em dois grupos principais: os que analisam a relação entre as variantes e os parâmetros farmacocinéticos (principalmente a concentração plasmática, tempo de semivida, *clearance*, *area under the curve* (AUC)) e os que estudam a sua relação com os resultados clínicos (eficácia e presença de efeitos adversos). Os últimos estudos levaram à criação de testes de genotipagem do CYP2D6 e do CYP2C19, que visam auxiliar na escolha do tratamento e individualizar as doses dos fármacos metabolizados pelas variantes dos CYP investigadas. Estes testes representam um potencial apoio à gestão clínica da depressão e a casos com risco alto de desenvolvimento de efeitos adversos (116).

Como já mencionado anteriormente, os genes que codificam estes citocromos são altamente polimórficos, e os alelos poderão apresentar quer uma atividade normal, quer uma atividade parcial ou totalmente defeituosa, o que faz com que o citocromo seja funcional de acordo com a combinação de alelos observada. Os indivíduos que possuam dois alelos mutados são caracterizados como metabolizadores lentos ao passo que indivíduos que possuam dois alelos com atividade melhorada ou duplicações de genes são metabolizadores ultrarrápidos (esta última categoria existe apenas para o CYP2D6). Já os indivíduos cujos alelos não apresentem variantes têm uma atividade enzimática normal, o que os torna metabolizadores rápidos. De notar que a prevalência destes genótipos, e consequentes fenótipos, não só varia entre indivíduos como também varia entre grupos étnicos (114,116).

Estes polimorfismos têm então influência na farmacocinética dos antidepressivos, como por exemplo no nível sérico do fármaco e do metabolito, no tempo de semivida destes, ou na *clearance*, e são especialmente importantes nos metabolizadores lentos e ultrarrápidos, como representado na [Figura 1.12](#) (114).

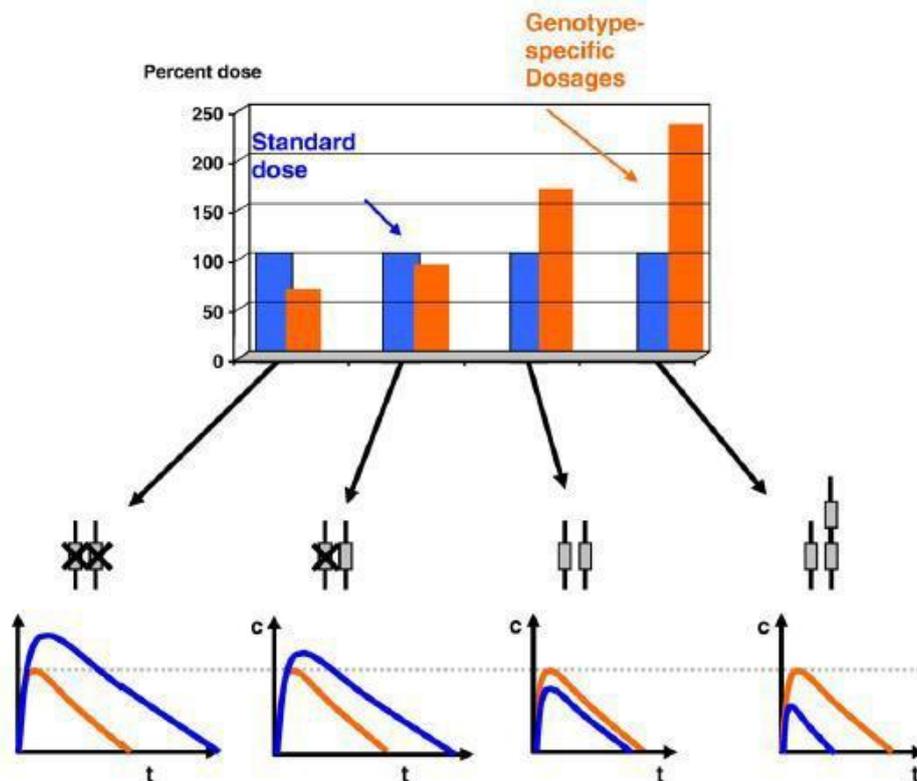


Figura 1.12 - Adaptação da dose tendo em conta o genótipo e o tipo de metabolizador dos doentes.

Adaptado de (117)

A [Figura 1.12](#) representa os ajustes de dose baseados nas diferenças dos parâmetros farmacocinéticos, como a *clearance* e a AUC. Relativamente ao padrão, os metabolizadores lentos precisarão de uma dose menor, enquanto os metabolizadores ultrarrápidos precisarão de uma dose muito superior para obter efeito (117).

Na [Figura 1.13](#) estão apresentados os biomarcadores farmacogenómicos mais relevantes na terapêutica da depressão. Nas páginas seguintes serão descritos por ordem de importância, começando pelo CYP2D6, o citocromo mais comumente envolvido no metabolismo dos antidepressivos.

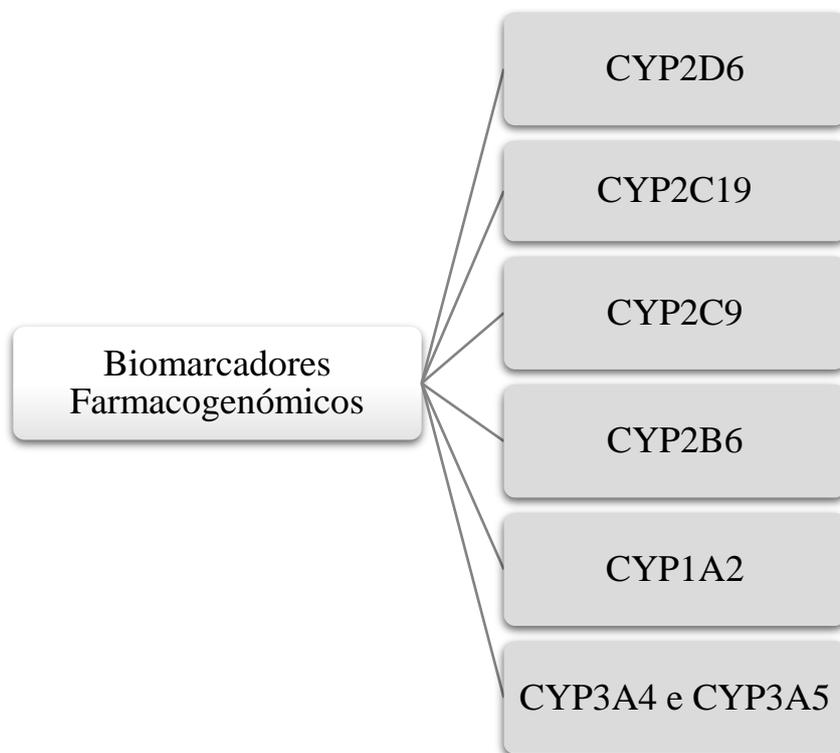


Figura 1.13 - Biomarcadores farmacogenômicos na terapêutica da depressão

2.3.1. CYP2D6

O CYP2D6 está envolvido no metabolismo de muitos fármacos psicotrópicos, especialmente no dos antidepressivos. Os seus polimorfismos são um dos principais fatores responsáveis pela sua alta variabilidade inter-individual. Os indivíduos cujo fenótipo para o CYP2D6 é o de metabolizador rápido têm um genótipo de $*1/*1$, $*1/*2$, $*2/*2$ ou uma duplicação de um alelo ($*2 \times 2$ ou $*1 \times 2$) com um dos alelos mutados ($*3$, $*4$, $*5$ ou $*6$). O fenótipo de metabolizador ultrarrápido (apenas presente neste CYP, como já mencionado) representa o genótipo de qualquer combinação da duplicação dos alelos $*1$ ou $*2$ com um alelo normal ($*2 \times 2/*1$, $*1 \times 2/*1$). O fenótipo de metabolizador lento é fruto do genótipo de dois alelos mutados e é herdado como um traço autossômico recessivo. É importante que se considere a possível existência de um “metabolizador ultrarrápido ambiental”, isto é, várias substâncias podem induzir o CYP2D6, assim como um “metabolizador lento ambiental”, oriundo da inibição do CYP. Há ainda uma hipótese da existência do fenótipo de metabolizador intermédio, em que os indivíduos são portadores do alelo CYP2D6*10 e que apresentam um metabolismo mais lento, mas não defeituoso, da via do CYP2D6 (116,118).

Tem também sido reportado que a gravidez e as hormonas associadas a esta podem influenciar a atividade metabólica do citocromo CYP2D6. Vários estudos mostram que as mulheres grávidas apresentam baixos níveis séricos de concentração destes fármacos antidepressivos, o que sugere que as hormonas relacionadas com a gravidez possam determinar um aumento da atividade enzimática metabólica do CYP2D6. É portanto importante que este efeito seja levado em consideração aquando da prescrição desta classe de fármacos durante a gravidez (devia ser considerada, primeiro, a administração de antidepressivos que não sejam metabolizados por este citocromo e um eventual ajuste de dose) (92).

Estima-se que 10% dos indivíduos caucasianos e 1-2% dos africanos negros e asiáticos sejam metabolizadores lentos. Para o fenótipo de ultrarrápidos, estima-se que 1-5% dos indivíduos caucasianos, 0-2% dos asiáticos, 2% dos africanos negros e 10-16% dos etíopes e sauditas sejam portadores de uma duplicação (118).

2.3.2. CYP2C19

Tal como o CYP2D6, também o CYP2C19 está bastante envolvido no metabolismo dos fármacos antidepressivos. Também neste caso o fenótipo de metabolizador rápido tem como genótipo duplicação do alelo *1 ou uma cópia deste juntamente com um alelo mutado do CYP2C19, que vai do *2 ao *8 (por exemplo, *1/*2, *1/*3, etc.). O fenótipo de metabolizador lento tem como genótipo uma cópia de uma das variantes mutadas juntamente com outra (por exemplo, *2/*3, *2/*4, etc) ou a duplicação de uma delas (*2/*2). Também neste caso, o genótipo do metabolizador lento é herdado como um traço autossómico recessivo. Há ainda um alelo, o *17, que demonstrou atividade aumentada tanto *in vitro* como *in vivo*, e tem sido associado com a maior probabilidade de falha terapêutica no tratamento com antidepressivos, pois tem como consequência uma concentração sérica diminuída desses fármacos. Contudo, o significado clínico deste alelo continua controverso, pois os indivíduos que possuam duas cópias deste alelo (sendo, por isso, homozigóticas) são considerados metabolizadores rápidos em vez de metabolizadores “ultrarrápidos”, como seria de esperar (92,116,119).

A variante *2 tem mostrado uma importância clínica relevante devido ao facto de que poderá estar associada com uma maior redução dos sintomas depressivos, nomeadamente quando comparado com a variante relacionada com os metabolizadores rápidos, como se apresenta adiante (92).

Estima-se que 13-23% das populações orientais e 2-3% dos indivíduos caucasianos e africanos sejam metabolizadores lentos do CYP2C19 (118).

2.3.3. CYP2C9

Este citocromo é relativamente menos estudado no campo da farmacogenômica/farmacogenética dos antidepressivos, uma vez que os seus polimorfismos são menos frequentes quando comparados com os CYP2D6 e CYP2C19. Mais uma vez, os portadores de um ou dois alelos *1 têm o fenótipo de metabolizador rápido, enquanto que os portadores de dois alelos mutados (no caso do CYP2C9 vai do *2 a *5), homozigóticos ou não, são metabolizadores lentos (116).

2.3.4. CYP2B6

Até há pouco tempo, o CYP2B6 não era considerado importante no metabolismo dos fármacos. Contudo, novas investigações indicam que, para além deste CYP ter uma relevância no metabolismo, é também altamente polimórfico. O CYP2B6 é induzido pelo uso crónico de álcool e também pelo tabagismo. Não obstante, ainda não foram identificadas variações genéticas que estivessem associadas a uma perda de função relevante, à exceção dos alelos CYP2B6*16, CYP2B6*6 e CYP2B6*18. Indivíduos que sejam homozigotos para estes alelos (ou seja, tenham o genótipo de *6/*6, *16/*16 ou *18/*18) apresentam uma menor capacidade de metabolização dos substratos deste CYP. Foi sugerido também que o alelo *18 pudesse ser classificado como um alelo sem atividade, levando à formação de enzimas totalmente sem função. Por sua vez, o alelo *4 está associado a uma maior expressão e atividade do CYP2B6. Ainda assim, o conhecimento atual não é suficiente para proporcionar ferramentas eficientes que consigam estimar o metabolismo específico dos substratos do CYP2B6 (116,120,121).

2.3.5. CYP1A2

O CYP1A2 é um gene bem conservado e por isso não foi detetada, até agora, nenhuma variante alélica com efeito relevante na atividade dos seus substratos. Assim, os seus polimorfismos que afetem a atividade da enzima poderão dever-se, maioritariamente, a fatores ambientais, como o tabaco. Este poderá induzir a atividade enzimática do CYP1A2, o que resulta em níveis plasmáticos mais baixos, uma maior *clearance* e uma atividade farmacológica diminuída dos antidepressivos metabolizados por este citocromo. Poderá então ser necessário considerar a possibilidade de monitorização dos

hábitos tabágicos dos doentes que sejam tratados com antidepressivos metabolizados pelo CYP1A2 (92,116).

2.3.6. CYP3A4 e CYP3A5

Tanto o CYP3A4 como o CYP3A5 não são enzimas com muita importância no metabolismo dos antidepressivos. No entanto, como são enzimas que participam no metabolismo de praticamente todos os fármacos, em maior ou menor extensão, é necessário dar-lhes alguma relevância.

O CYP3A4 é, como de conhecimento geral, a enzima P450 mais importante nos adultos e é expressa no fígado humano em grande extensão, podendo ainda ser expressa no intestino delgado. Isto faz com que contribua para o metabolismo pré-sistémico e sistémico de cerca de 30% dos fármacos. Além disso, o gene CYP3A4 é, evolutivamente, um gene altamente bem conservado, dada a sua importância no metabolismo de compostos endógenos e exógenos. Os testes de fenotipagem deste CYP demonstraram muitas diferenças inter-individuais na atividade enzimática, embora não exista uma distinção clara entre os grupos que são metabolizadores lentos e rápidos. A maior causa de variabilidade são os fatores regulatórios como recetores nucleares, citocinas ou interações farmacocinéticas de fármacos que podem levar à indução ou inibição competitiva do metabolismo mediado pelo CYP3A4 (122,123).

Contudo, recentemente, tem havido uma crescente evidência de que as variantes genéticas do CYP3A4 contribuem significativamente para a variabilidade inter-individual da atividade metabólica. Por exemplo, a variante CYP3A4*22 tem sido associada a uma menor atividade da enzima, por reduzir a expressão do mRNA do CYP3A4, e foram também identificados dois SNP que poderão causar mutações que resultam numa perda completa da formação da enzima, o que faz com que esta perca a sua função. Porém, não havendo evidência clínica suficiente, não é recomendada a genotipagem antes do início da implementação de determinadas terapêuticas farmacológicas (123).

Quanto ao CYP3A5, este partilha com o CYP3A4 cerca de 85% da sequência de DNA, e está também envolvido no metabolismo de alguns fármacos que têm mais afinidade para este citocromo. A expressão deste CYP no fígado humano varia muito entre as diferentes etnias. Três alelos variantes, nomeadamente CYP3A5*3, *6 e *7, resultam em proteínas não funcionais (122,123).

D. Modelo Conceptual

O modelo conceptual, apresentado na [Figura 1.14](#) foca-se no objetivo principal: a descrição de possíveis biomarcadores farmacogenómicos que possam ser utilizados como fonte de evidência de segurança e efetividade na terapêutica da depressão.

Como já referido anteriormente, a variabilidade interindividual na resposta aos fármacos deve-se, na sua maioria, aos polimorfismos nos genes que codificam as proteínas envolvidas no metabolismo desses fármacos. A pesquisa farmacogenómica tem já identificado várias associações entre genes e respostas aos fármacos, que resultam num tratamento personalizado e, conseqüentemente, em dosagens específicas para cada doente, o que leva a um maior sucesso da terapia farmacológica (113).

No caso dos antidepressivos, há ainda muitas oportunidades de otimização terapêutica. A terapia antidepressiva é geralmente de longa duração, existindo um longo período de tempo entre o início do tratamento e a percepção do seu efeito, coexistindo ainda uma probabilidade não previsível de falta de efetividade. Todos estes fatores podem conduzir a uma potencial otimização da utilização de antidepressivos, sobretudo através de uma abordagem personalizada, onde seja preconizada a utilização dos biomarcadores farmacogenómicos (117).

Entre os biomarcadores farmacogenómicos identificados como elementos envolvidos no metabolismo dos antidepressivos, encontram-se alguns citocromos, nomeadamente: i) o CYP2D6 e o CYP2C19, ambos em maior extensão e envolvidos no metabolismo da maioria dos fármacos antidepressivos; e ii) o CYP2B6, o CYP2C9, o CYP1A2 e o CYP3A4. Estes potenciais biomarcadores poderão permitir prever alguns *outcomes* clínicos do tratamento antidepressivo, melhorando tanto a sua efetividade como a sua segurança (116).

Em última análise, a adoção de uma abordagem personalizada e baseada na componente farmacogenómica, pode permitir ao doente experienciar um aporte positivo em termos de qualidade de vida, facto que poderá estar sobretudo relacionado com a diminuição do risco de efeitos adversos e com o aumento da probabilidade de obter o efeito terapêutico pretendido.

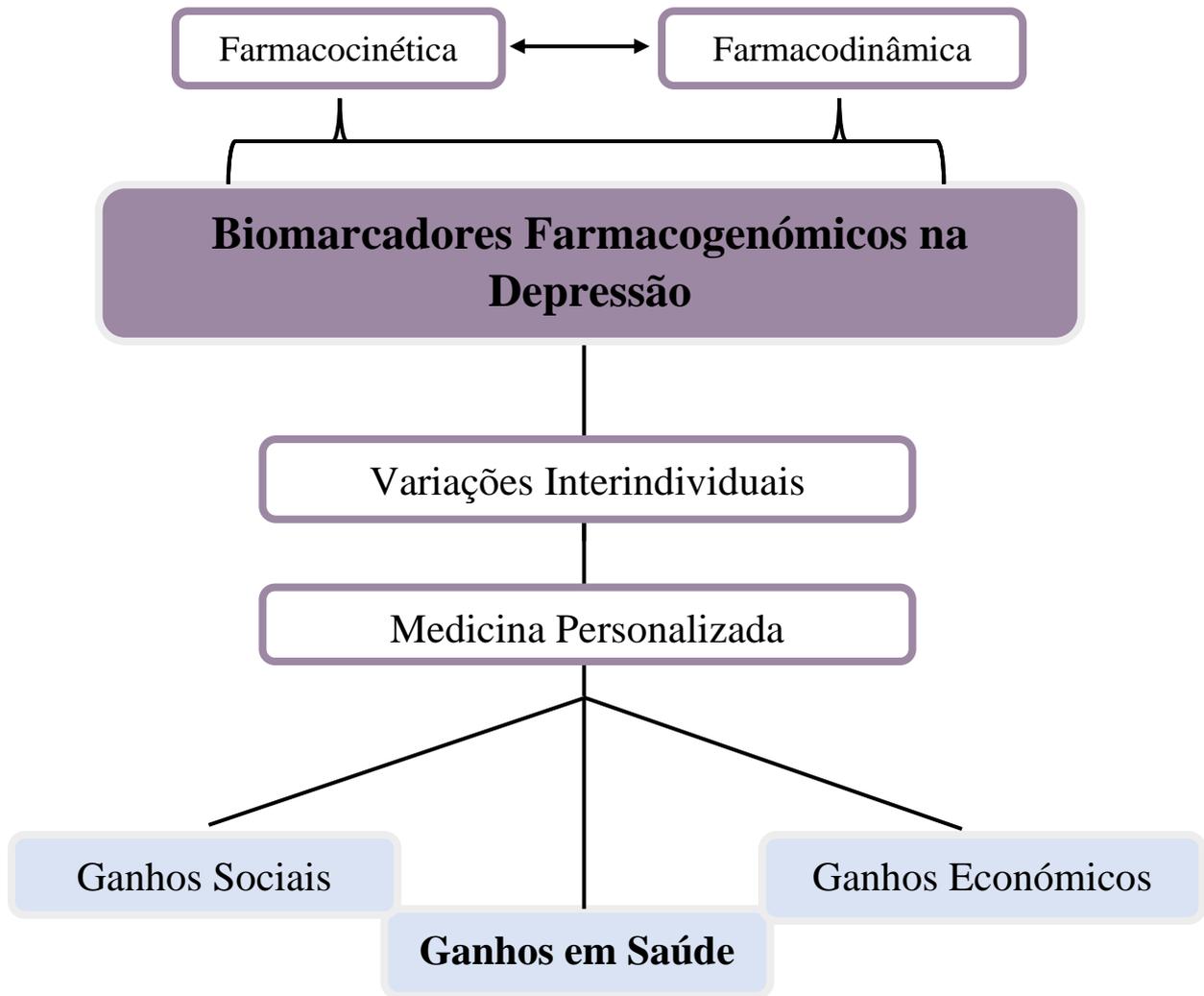


Figura 1.14 - Quadro conceptual da utilização de biomarcadores farmacogenómicos no tratamento da depressão

Capítulo 2

Construção da Base de Dados

A. Construção e Pertinência da Base de Dados

A farmacogenómica é uma área em ascensão que tem apresentado resultados promissores tanto na efetividade como na segurança da terapêutica farmacológica, contribuindo para a implementação da medicina personalizada. Entre outros atributos, importa aqui salientar o potencial de adaptação do tratamento médico às características genéticas de cada doente, permitindo não só uma melhor resposta, mas também um melhor perfil de segurança, possibilitando uma melhoria dos resultados em saúde e uma redução dos custos associados aos recursos em saúde (124).

Como referido anteriormente, a classe dos antidepressivos é das que apresenta maior frequência de falhas terapêuticas, uma vez que estes fármacos apresentam, geralmente, uma grande incidência de efeitos adversos, os quais conduzem normalmente ao abandono precoce da medicação e/ou à não remissão da doença. Além disso, existe uma grande diversidade de fármacos disponíveis para o tratamento desta doença, o que torna, por si só, difícil a tarefa de identificar o medicamento certo para o doente certo (99).

A inclusão dos critérios farmacogenómicos nos RCM tem possibilitado a implementação e aplicação da farmacogenómica na prática clínica. A construção desta base de dados visou a identificação e descrição dos biomarcadores farmacogenómicos nos RCM dos antidepressivos com AIM em Portugal, servindo depois para compreender de que forma estes poderão ser úteis na abordagem terapêutica da depressão.

B. Método

A construção desta base de dados, integrada no Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal (POCTEP), teve como objetivo principal estudar a relação entre os biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM dos fármacos pertencentes à classe dos antidepressivos com AIM em Portugal, e o seu perfil de segurança e efetividade.

1. Objetivos

Os objetivos da construção desta base de dados foram:

- i) Identificar os fármacos antidepressivos com AIM em Portugal e respetivos RCM;
- ii) Identificar os biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM dos fármacos pertencentes à classe dos antidepressivos com AIM em Portugal;
- iii) Identificar, analisar e classificar a informação referente aos biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM;
- iv) Comparar a informação sobre os biomarcadores farmacogenómicos identificados nos RCM com a literatura disponível a nível internacional.

2. Unidade de Análise

A unidade de análise deste estudo foram os biomarcadores farmacogenómicos envolvidos na resposta aos antidepressivos. De modo a conduzir esta análise, foram obtidos os RCM dos fármacos antidepressivos com AIM em Portugal, tendo como ponto de referência a base de dados da OMS, onde foram obtidos os códigos dos fármacos segundo a classificação ATC e o INFOMED (base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED, I.P.).

3. Recolha de Dados

Para a recolha dos dados farmacogenómicos presentes no RCM, foi necessário construir e adaptar matrizes, de modo a organizar toda a informação recolhida e identificar quais os fármacos com AIM em Portugal e quais os biomarcadores presentes nos seus RCM. O objetivo da recolha de dados e construção das matrizes passou pela criação de uma base de dados de biomarcadores farmacogenómicos para utilização em Portugal. A matriz, neste caso construída para o grupo dos fármacos utilizados para o SNC (grupo N), onde estão inseridos os fármacos utilizados no tratamento da depressão, tem por base a sua matriz original, construída e utilizada pela Universidade da Extremadura, em Espanha, parceira da Universidade de Évora no âmbito do projeto 4iE – Instituto Internacional de Investigação e Inovação do Envelhecimento no âmbito do POCTEP supramencionado.

A matriz foi construída utilizando o *Microsoft® Office Excel*.

3.1. Primeira Fase

O primeiro passo para a adaptação das matrizes para Portugal foi a tradução adequada dos seus conteúdos. Cada matriz apresenta três colunas referentes ao estado do AIM de cada fármaco em Portugal: revogado, caducado ou não encontrado.

As matrizes foram divididas de acordo com os grupos ATC, tendo sido consultados os códigos de cada fármaco na base de dados ATC da OMS, seguindo-se a consulta dos mesmos códigos no INFOMED, de forma a obter o RCM pretendido. Foram ainda criadas *guidelines*, com vista a uniformizar todo o processo, uma vez que este passo foi desenvolvido por todos os elementos da equipa de investigação, a qual se apresenta em seguida:

- i) Pesquisa da primeira letra do código do respetivo grupo na base de dados ATC (https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) (Ex: N, sistema nervoso);
- ii) Pesquisa do quinto nível do respetivo subgrupo, correspondente à substância ativa (composto por letras e algarismos perfazendo um total de sete caracteres; ex: N06AB03, fluoxetina) e procura no segmento de pesquisa correspondentes no INFOMED, para ter acesso aos RCM (<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>);

- a. Inserir o código ATC e respetiva DCI (Denominação Comum Internacional) na matriz;
 - b. Assinalar na matriz, na linha correspondente à substância ativa, caso se verifique uma das três condições (revogado, caducado ou não encontrado) e sombrear a célula do ATC a vermelho caso o RCM do fármaco se encontre caducado e/ou revogado;
- iii) Efetuar o *download* do RCM, no caso dos fármacos com AIM em Portugal. Caso os fármacos tenham uma autorização central, da EMA (Agência Europeia do Medicamento), assinalar a célula do ATC a amarelo;
- a. Guardar o ficheiro PDF na pasta correspondente, localizada numa *drive* com o nome: código ATC_DCI (Ex: N06AB03_Fluoxetina);
- iv) Na ausência de RCM, registar num documento criado para o efeito, para pedido adicional ao INFARMED, I.P..

Após conclusão desta primeira fase, foram obtidas catorze matrizes que correspondem aos respetivos grupos ATC. Por último, foi realizada uma dupla verificação antes de prosseguir para a fase seguinte, a construção efetiva das bases de dados.

3.2. Segunda Fase

De seguida, procedeu-se à análise dos RCM recolhidos na primeira fase, de modo a identificar os biomarcadores farmacogenómicos lá presentes. Para simplificar o processo, acrescentou-se à matriz uma coluna referente à presença de informação farmacogenómica (informação PhG). Criou-se, novamente, uma *guideline* para padronizar todo o processo, a qual se apresenta em seguida:

- i) Análise/leitura do RCM;
- ii) Sinalização na matriz, na respetiva linha e na coluna “informação PhG”, a presença ou ausência de biomarcadores farmacogenómicos no RCM;
- iii) Adição das colunas correspondentes aos biomarcadores farmacogenómicos identificados na matriz (tantas quantas os biomarcadores identificados para cada grupo ATC);
- iv) Transcrição do excerto do RCM referente à identificação do biomarcador farmacogenómico e introdução desse na tabela complementar.

Concluída esta segunda fase, foram identificados e colocados nas respetivas matrizes os biomarcadores de todos os RCM disponíveis, obtendo-se assim mais catorze tabelas complementares com excertos dos RCM referentes à informação dos biomarcadores farmacogenómicos inscritos nas matrizes.

O [Apêndice I](#) mostra um exemplo da matriz obtida após as duas fases.

4. Variáveis em Estudo

As variáveis em estudo neste trabalho são:

- Medicamentos com código ATC
- RCM com AIM em Portugal
- Biomarcadores farmacogenómicos presentes nos RCM
- Níveis de evidência e graus de recomendação

A utilização do código ATC tem como objetivo servir de ferramenta de pesquisa e monitorização da utilização de medicamentos disponíveis no mercado de forma a melhorar a sua utilização. A manutenção estável de uma classificação por códigos permite a obtenção de dados e a realização de estudos sem que ocorram erros sistemáticos (125).

Os RCM com AIM em Portugal são os documentos dirigidos aos profissionais de saúde que contêm todas as informações necessárias para orientar o tratamento do doente e promover uma utilização correta do medicamento (126).

Os biomarcadores são, como mencionado anteriormente, uma observação biológica que substitui e antevê um *endpoint* ou um resultado clínico (93).

Por fim, os níveis de evidência e graus de recomendação estão contidos num sistema de classificação que define a qualidade e a confiança da evidência científica, tendo por base a análise da metodologia utilizada para a obtenção destes (127).

5. Tratamento de Dados

Os dados provenientes da segunda fase do processo de recolha de dados foram analisados e sistematizados, de forma a permitir uma análise mais objetiva e completa dos mesmos aquando da apresentação de resultados. Esta sistematização efetuou-se através de uma

tabela, que contém cinco colunas, identificando o código ATC e a DCI, o biomarcador, a recomendação para o teste farmacogenómico, os *outcomes* e a informação adicional.

5.1. Recomendação para Teste Farmacogenético

A análise foi realizada, nas secções dos RCM onde são mencionados os parâmetros farmacogenómicos, tendo por base o sistema utilizado pela PharmGKB¹, de forma a identificar a obrigatoriedade de testagem, da existência de recomendação para testagem ou se o excerto é apenas de carácter informativo. A [Tabela 2.1](#) apresenta uma descrição das classificações.

Tabela 2.1 - Descrição das recomendações para testes farmacogenómicos

Recomendação Teste Farmacogenómico	Descrição
Obrigatório	A informação disponível salienta a obrigatoriedade de realização do teste genético ou a existência de um resultado positivo para um genótipo, fenótipo, biomarcador ou mutação genética específica aquando do uso do medicamento.
Recomendado	A informação disponível recomenda ou adverte que deverá ser considerada a realização do teste genético ou a existência de um resultado positivo para um genótipo, fenótipo, biomarcador ou mutação genética específica aquando do uso do medicamento.
Informativo	A informação disponível é de carácter meramente informativo e deverá ser considerada aquando do uso do medicamento, mas não há qualquer recomendação para a realização de teste genético ou a existência de um resultado positivo para um genótipo, fenótipo, biomarcador ou mutação genética específica.

5.2. Classificação dos *Outcomes* Associados

A classificação dos *outcomes*, também realizada de acordo com a informação disponível nos RCM, evidenciou que grande parte destes resultam na ocorrência de interações, que provocam efeitos negativos a nível da segurança e da efetividade. Utilizou-se uma classificação baseada nestes três parâmetros:

¹ Pharmacogenomics Knowledge Base (<https://www.pharmgkb.org/>)

- **Interação:** a informação apresentada evidencia a possibilidade ou a ocorrência de interações entre os medicamentos associados aos biomarcadores farmacogenómicos descritos;
- **Efeitos indesejáveis:** a informação apresentada evidencia que a utilização do medicamento poderá resultar em efeitos indesejáveis e que poderão colocar em risco o doente, devido ao biomarcador farmacogenómico ou à interação entre medicamentos associados aos biomarcadores;
- **Falta de efetividade:** a informação apresentada evidencia que a utilização do medicamento poderá resultar numa falta de efetividade devido ao biomarcador ou à interação entre medicamentos associados aos biomarcadores.

5.3. Classificação da Informação Adicional

Por último, foi classificada a informação adicional cujo conteúdo completa as restantes informações analisadas. A [Tabela 2.2](#) apresenta a classificação utilizada para a informação adicional.

Tabela 2.2 - Descrição da classificação da informação adicional

Classificação	Descrição
Contraindicado (CI)	Está contraindicado o uso deste medicamento ou a utilização concomitante com outros medicamentos associados a este biomarcador.
Informação sobre o Biomarcador (IBM)	A informação evidencia e descreve a associação entre o medicamento e o biomarcador.
Não Recomendado (NR)	Não é recomendado o uso deste medicamento ou a utilização concomitante com outros medicamentos associados a este biomarcador, devendo esta ser realizada em casos específicos e sob monitorização.
Posologia (P)	A utilização deste medicamento associado a este biomarcador está sujeita a uma posologia específica.

6. Considerações Éticas e Legais

Os dados apresentados neste estudo foram obtidos de plataformas cujo acesso é público e gratuito, como o Infomed² e a base de dados ATC da OMS³.

O presente estudo não realizou quaisquer questionários ou inquéritos à população, não ocorrendo em momento algum a identificação ou aquisição de informação de carácter pessoal ou outros dados confidenciais.

² <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>

³ https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

C. Apresentação de Resultados

O grupo ATC N, correspondente aos fármacos usados no sistema nervoso, divide-se, como mencionado anteriormente, em sete subgrupos. O subgrupo dos antidepressivos (N06A) pertence ao grupo dos psicoanalépticos (N06), conforme o esquema da [Figura 1.8](#).

O grupo N06A – antidepressivos – apresenta um total de 61 códigos ATC, 26 dos quais têm AIM e RCM disponível em Portugal. Desses 26 fármacos, apenas 16 tinham informação farmacogenómica. O biomarcador farmacogenómico mais vezes identificado foi o CYP2D6, seguido do CYP3A4, como demonstrado na [Tabela 2.3](#).

O RCM da **bupropiona** foi o que apresentou mais informação quanto à presença de biomarcadores farmacogenómicos, contendo seis biomarcadores: o CYP1A2, o CYP2A6, o CYP3A4, o CYP2B6, o CYP2C9 e o CYP2E1. Todos os fármacos apresentaram, pelo menos, dois biomarcadores farmacogenómicos indicados nos seus RCM.

Tabela 2.3 - Biomarcadores farmacogenómicos encontrados nos RCM

DCI/ PRINCÍPIO ATIVO	CYP1 A2	CYP2 A6	CYP3 A4	CYP3 A5	CYP2 B6	CYP2 C9	CYP2C 19	CYP2 D6	CYP2 E1
N06AA04 Clomipramina	X		X				X	X	
N06AA21 Maprotilina	X							X	
N06AB03 Fluoxetina								X	
N06AB04 Citalopram			X				X	X	
N06AB06 Sertralina			X		X		X		
N06AB08 Fluvoxamina								X	
N06AB10 Escitalopram			X				X	X	
N06AG02 Moclobemida							X	X	
N06AX05 Trazodona			X						
N06AX11 Mirtazapina	X		X					X	
N06AX12 Bupropiona	X	X	X		X	X			X
N06AX16 Venlafaxina			X					X	
N06AX18 Reboxetina			X						
N06AX21 Duloxetina	X							X	
N06AX22 Agomelatina	X					X	X		
N06AX26 Vortioxetina			X	X		X		X	

Ao analisar a tabela acima descrita, pode observar-se que o citocromo mais vezes identificado foi o CYP2D6, o que vai de encontro ao anteriormente referido. O CYP2D6 é uma enzima que está muito envolvida no metabolismo dos antidepressivos e é também altamente polimórfica.

O CYP3A4 foi o segundo citocromo mais vezes identificado. Esta enzima está também bastante envolvida no metabolismo de vários fármacos, não só deste grupo como também de outros. Contudo, sabe-se que os seus polimorfismos não têm influência marcada no metabolismo dos fármacos. Este tópico será mais desenvolvido no *Capítulo 4*.

Na [Tabela 2.4](#), encontra-se apresentado o nível de evidência para cada um dos biomarcadores encontrados, incluindo a recomendação para o teste farmacogenómico, os *outcomes* da identificação dos biomarcadores e a informação adicional sobre estes.

Tabela 2.4 - Níveis de evidência da informação encontrada nos RCMs. Adaptado de (126).

DCI / Princípio Ativo	Biomarcador	Recomendação Teste Farmacogenômico	Outcomes	Informação adicional
N06AA04 Clomipramina	CYP1A2	Informativo	Interação	IBM ⁴
	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP2C19	Informativo	Interação	IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AA21 Maprotilina	CYP1A2	Informativo	Interação	IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação Efeito indesejáveis	IBM
N06AB03 Fluoxetina	CYP2D6	Informativo	Interação	NR ⁵ ; IBM
N06AB04 Citalopram	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP2C19	Informativo	Interação	P ⁶ ; IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AB06 Sertralina	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP2C19	Informativo	Interação	IBM
	CYP2B6	Informativo	-	IBM
N06AB08 Fluvoxamina	CYP2D6	Informativo	-	IBM
N06AB10 Escitalopram	CYP3A4	Informativo	-	IBM
	CYP2C19	Informativo	Interação	P; IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AG02 Moclobemida	CYP2C19	Informativo	-	IBM
	CYP2D6	Informativo	-	IBM
N06AX05 Trazodona	CYP3A4	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis	IBM
N06AX11 Mirtazapina	CYP1A2	Informativo	Interação	-
	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AX12 Bupropiona	CYP1A2	Informativo	-	-
	CYP3A4	Informativo	-	-
	CYP3A5	Informativo	-	-
	CYP2B6	Informativo	Interação	IBM
	CYP2C9	Informativo	-	-
	CYP2E1	Informativo	-	-
N06AX16 Venlafaxina	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AX18 Reboxetina	CYP3A4	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis	NR

⁴ IBM: Informação sobre o biomarcador

⁵ NR: Não recomendado

⁶ P: Posologia

DCI / Princípio Ativo	Biomarcador	Recomendação Teste Farmacogenómico	Outcomes	Informação adicional
N06AX21 Duloxetina	CYP1A2	Informativo	Interação	CI ⁷ ; NR; IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação	IBM
N06AX21 Agomelatina	CYP1A2	Informativo	Interação	CI
	CYP2C9	Informativo	-	IBM
	CYP2C19	Informativo	-	-
N06AX26 Vortioxetina	CYP3A4	Informativo	Interação	IBM
	CYP3A5	Informativo	-	-
	CYP2C9	Informativo	Interação	IBM
	CYP2D6	Informativo	Interação Efeitos indesejáveis	P; IBM

Através da análise da tabela, é possível concluir que para todos os biomarcadores a recomendação disponível é meramente informativa, ou seja, deve ser considerada aquando do uso do medicamento, mas não há recomendação para o teste farmacogenómico.

A maioria dos biomarcadores apresentou *outcomes* de “interação” e/ou “efeitos indesejáveis”, sendo que o primeiro descreve a possibilidade ou ocorrência de interações entre fármacos associados aos biomarcadores e o segundo descreve que a utilização do fármaco poderá resultar em efeitos indesejáveis, os quais poderão colocar em risco a saúde do doente.

Além disso, a maioria dos biomarcadores apresentou também informação adicional de que poderia ser “contraindicado”, nomeadamente no caso em que a utilização do fármaco associado ao biomarcador está contraindicado; “não recomendado” quando não é recomendada a utilização do fármaco associado ao biomarcador, a não ser em casos específicos e sob monitorização; “posologia” nos casos em que a utilização do fármaco está associada a uma posologia própria; e “informação sobre o biomarcador” na qual existe apenas a descrição da associação entre o fármaco e o biomarcador.

No *Capítulo 2* encontram-se apresentados os resultados obtidos através da pesquisa nos RCM de cada um dos fármacos antidepressivos com AIM em Portugal. No *Capítulo 3*

⁷ CI: Contraindicado

será realizada uma revisão sistemática da literatura, com o objetivo de analisar a evidência relativa aos biomarcadores farmacogenômicos associados aos fármacos antidepressivos.

Capítulo 3

Revisão Sistemática da Literatura

A. Revisão Sistemática da Literatura

Uma revisão sistemática da literatura consiste num método de pesquisa e análise da literatura publicada acerca de um tópico específico. Tal como o nome indica, caracteriza-se como um método sistemático, bem descrito, rigoroso, explícito e reproduzível. Identifica, avalia e sintetiza a melhor informação disponível, identificando também falhas que possam existir na informação, permitindo acautelar futuras questões semelhantes. Com este tipo de revisão da literatura é possível reduzir o viés de seleção e informação durante a recolha e análise dos dados, o que permite uma discussão imparcial da informação obtida. Para ser considerada verdadeiramente sistemática, a criação de uma expressão de pesquisa explícita é fundamental (128–130).

A construção da expressão de pesquisa deve basear-se na questão de investigação estruturada, a qual é normalmente definida de acordo com o método PICO(128,130):

- **P:** População/Problema – a população ou problema a ser estudado;
- **I:** Intervenção – qual a intervenção, tratamento, exposição ou teste que vai ser estudado;
- **C:** Comparação – qual o grupo de controlo que vai ser usado para a comparação;
- **O:** Resultados (*Outcomes*) – quais os resultados que vão ser avaliados.

O PICO é um método flexível, cujo acrónimo varia de acordo com os pré-requisitos da revisão sistemática e o respetivo tópico de pesquisa, pelo que deve sempre ser descrito e devidamente justificado. Um dos elementos adicionais que frequentemente surge a ele associado é o “D”, correspondente ao desenho do estudo:

- **D:** *Design* do estudo (*Study Design*) – que tipos de *designs* do estudo irão ser incluídos.

Importa também definir critérios de seleção claros. De acordo com o formato PICO utilizado, estes critérios estabelecem quais os estudos elegíveis para a revisão. Devem ser estabelecidos no início do estudo e aplicados pelos investigadores envolvidos de forma independente (130,131). Estes critérios são geralmente variados, sendo os principais

exemplos: o idioma, o tipo de publicação, os participantes, o tipo de estudo, a exposição/intervenção, os resultados obtidos (128,131).

A seleção das bases de dados bibliográficas onde aplicar a expressão de pesquisa é também fundamental, uma vez que serão estas a origem dos registos a analisar e um garante da peritagem das publicações selecionadas (128). Atualmente, entre as bases de dados mais utilizadas encontram-se o *PubMed*, *Cochrane Library*, *Embase*, *AMED (Allied and Complementary Medicinæ Database)* e *WHO ICTRP (World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform)* (130).

Ainda em cada uma das bases utilizadas, devem adicionar-se à expressão determinados auxiliares de pesquisa, como sejam as truncaturas e os operadores booleanos (“AND”, “OR”, “NOT” ou “XOR”) de modo a limitar ou ampliar os resultados (130).

O processo de seleção dos estudos, bem como de recolha de dados deve ser sistemático, preciso e detalhado, devendo ser efetuado por pelo menos dois revisores independentes e um terceiro consultor de desempate, caso necessário. É igualmente importante garantir a qualidade dos estudos, a qual pode comprometer os resultados da revisão sistemática, além de ter também em consideração a possível existência de viés, sobretudo de seleção e informação (128,130).

Todo o processo metodológico inerente a uma RSL deve pautar-se pelo rigor, facto pelo qual podem ser seguidas normas orientadoras amplamente disseminadas, sendo o exemplo mais comumente utilizado o *PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* (132).

B. Método

O presente estudo consiste numa RSL, conforme descrito anteriormente. O principal objetivo foi a identificação e posterior descrição dos biomarcadores farmacogenómicos como evidência da efetividade e segurança na terapêutica contra a depressão.

1. Questão de Investigação

A questão de investigação constitui o pilar fundamental do método.

Assim, para sistematizar os biomarcadores farmacogenómicos como fonte de evidência para a efetividade e segurança da terapêutica ao nível da depressão, enunciou-se a questão geral e a estruturada:

- i. **Geral:** Quais os biomarcadores farmacogenómicos presentes na literatura que podem ser usados como fonte de evidência para a efetividade e segurança da terapêutica ao nível da depressão?
- ii. **Estruturada:**

A questão estruturada seguiu o acrónimo PICO (133,134), de acordo com a estrutura abaixo descrita:

- **P** (população): Doentes com depressão;
- **I** (intervenção): Terapêutica farmacológica;
- **C** (contexto): Testado *versus* não testado;
- **O** (*outcomes*): Efetividade e segurança da terapêutica.

2. Critérios de Seleção

Os critérios de seleção dividem-se em critérios de inclusão e exclusão:

i. Critérios de Inclusão

- Qualquer tipo de registo (estudos de coorte, progressivos e revisões sistemáticas da literatura, *guidelines*, relatos de caso, etc);
- Artigos na língua inglesa e na língua portuguesa
- Artigos cujo objeto de estudo fosse um ou mais dos antidepressivos identificados na [Tabela 2.3](#);
- Presença de informação farmacogenómica.

ii. Critérios de Exclusão

- Artigos numa língua que não a inglesa ou portuguesa;
- Ausência de informação farmacogenómica concreta associada aos antidepressivos identificados na [Tabela 2.3](#).

3. Pesquisa

A pesquisa dos registos desta RSL efetuou-se com recurso a base de dados *PubMed*, onde foram aplicadas dezasseis expressões de pesquisa.

i. Palavras-Chave

No processo de criação das várias expressões de pesquisa, foram selecionadas algumas palavras que poderiam ser úteis na obtenção de registos relevantes. Todas as expressões de pesquisa tiveram como base a truncatura no termo “*pharmacog**”, de modo a incluir todos os resultados relacionados, quer com a farmacogenómica quer com a farmacogenética, tornando a expressão mais inclusiva. De seguida, utilizou-se o operador booleano “AND” e o nome do fármaco de interesse, de modo a incluir resultados com ele relacionados. Novamente, recorrendo ao operador booleano “AND”, acrescentaram-se os biomarcadores identificados na pesquisa nos RCM na primeira fase do presente estudo. Entre cada biomarcador identificado colocou-se o operador booleano “OR”, de modo que todos os registos apresentados incluíssem um ou mais biomarcadores de interesse. Por fim, terminou-se a expressão com mais uma truncatura no termo “*CYP**” para que fossem apresentados possíveis registos contendo informação farmacogenómica adicional para além da obtida da pesquisa nos RCM.

ii. Fontes de Informação

A fonte de informação utilizada foi a base de dados *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

iii. Expressão de Pesquisa

Foram dezasseis as expressões de pesquisa utilizada ([Tabela 3.1](#)). Cada expressão associa o fármaco à informação farmacogenómica presente nos RCM. A ordem seguida foi a ordem dos códigos ATC. As expressões foram aplicadas na *PubMed* nos dias 22 e 23 de outubro de 2020.

Tabela 3.1 - Fármacos e as suas expressões de pesquisa respetivas.

Fármaco	Expressão de Pesquisa
Clomipramina	((pharmacog*) AND (clomipramine) AND ((CYP1A2) OR (CYP3A4) OR (CYP2C19) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Maprotilina	((pharmacog*) AND (maprotiline) AND ((CYP1A2) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Fluoxetina	((pharmacog*) AND (fluoxetine) AND ((CYP2D6) OR (CYP*)))
Citalopram	((pharmacog*) AND (citalopram) AND ((CYP3A4) OR (CYP2C19) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Sertralina	((pharmacog*) AND (sertraline) AND ((CYP3A4) OR (CYP2B6) OR (CYP2C19) OR (CYP*)))
Fluvoxamina	((pharmacog*) AND (fluvoxamine) AND ((CYP2D6) OR (CYP*)))
Escitalopram	((pharmacog*) AND (escitalopram) AND ((CYP3A4) OR (CYP2C19) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Moclobemida	((pharmacog*) AND (moclobemide) AND ((CYP2C19) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Trazodona	((pharmacog*) AND (trazodone) AND ((CYP3A4) OR (CYP*)))
Mirtazapina	((pharmacog*) AND (mirtazapine) AND ((CYP1A2) OR (CYP3A4) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Bupropiona	((pharmacog*) AND (bupropion) AND ((CYP1A2) OR (CYP2A6) OR (CYP3A4) OR (CYP2B6) OR (CYP2C9) OR (CYP2E1) OR (CYP*)))
Venlafaxina	((pharmacog*) AND (venlafaxine) AND ((CYP3A4) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Reboxetina	((pharmacog*) AND (reboxetine) AND ((CYP3A4) OR (CYP*)))
Duloxetina	((pharmacog*) AND (duloxetine) AND ((CYP1A2) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))
Agomelatina	((pharmacog*) AND (agomelatine) AND ((CYP1A2) OR (CYP2C9) OR (CYP2C19) OR (CYP*)))
Vortioxetina	((pharmacog*) AND (vortioxetine) AND ((CYP3A4) OR (CYP3A5) OR (CYP2C9) OR (CYP2D6) OR (CYP*)))

4. Seleção dos Estudos

Os registos obtidos através da *PubMed* foram extraídos através de um *software* de gestão de referências bibliográficas, o *Mendeley*.

Posteriormente foi construída uma base de dados no *Microsoft® Office Excel* com o objetivo de sistematizar a seleção dos registos, eliminação de duplicados e facilitar o processo de extração de dados.

A seleção dos estudos decorreu em quatro etapas:

- i. **Triagem dos registos por título**, onde foram selecionados os estudos através da leitura dos respetivos títulos, sendo excluídos os que não apresentavam referência ao fármaco de interesse;
- ii. **Identificação e exclusão dos duplicados**, recorrendo ao *Microsoft® Office Excel*, foram identificados e excluídos os registos duplicados;
- iii. **Triagem dos registos por abstract**, recorrendo à leitura e análise dos *abstracts* de cada registo, foram excluídos aqueles cuja informação contida nos *abstracts* não cumpria os critérios de inclusão;
- iv. **Triagem dos registos por leitura do texto integral**, na qual foram lidos os artigos na íntegra, resultando na exclusão daqueles que não cumpriam os critérios de inclusão.

5. Processo de Recolha de Dados

A recolha de dados dos estudos incluídos na RSL efetuou-se com base nos seguintes itens:

- i. PMID (*PubMed Identification*) ou DOI (*digital object identifier*);
- ii. Referência bibliográfica completa;
- iii. Língua de redação do artigo;
- iv. Objetivo do estudo;
- v. Contexto da realização do estudo;
- vi. Presença de informação farmacogenómica;
- vii. Presença de informação quanto aos fármacos antidepressivos;
- viii. Resultados e conclusões relativos à informação farmacogenómica e/ou fármacos antidepressivos;
- ix. Critérios de exclusão.

6. Análise dos Níveis de Evidência e Graus de Recomendação dos Estudos

Com o desenvolvimento crescente de novas pesquisas nas diversas áreas da saúde, devido à necessidade de encontrar novas terapêuticas, aumentar a segurança dos doentes, melhorar a efetividade dos tratamentos ou reduzir os custos associados aos recursos de saúde, a informação disponível surge cada vez em maior quantidade. Assim, torna-se fundamental executar uma avaliação da qualidade dos estudos publicados. Esta, pretende-se simples e quantificável, de modo a poder oferecer uma perspectiva concreta da confiabilidade do conhecimento gerado.

Para avaliar os níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos desta RSL, selecionou-se a classificação criada pela Universidade de Oxford, nomeadamente pelo *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (OCEBM) (135), de acordo com a [Figura 3.1](#).

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (Incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)	—	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	—	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	—	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (Incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Figura 3.1 – Níveis de Evidência Científica de acordo com o OCEBM. Adaptado de (135)

O grau de recomendação A representa os estudos de nível 1 consistentes, tendo, por isso, grande evidência clínica e científica. O grau de recomendação B representa os estudos de nível 2 ou 3 consistentes ou em extrapolações dos estudos de nível 1. O grau de recomendação C refere-se aos estudos de nível 4 ou extrapolações dos estudos do nível 2 e 3. Por fim, o grau de recomendação D refere-se à evidência de nível 5 ou a estudos inconclusivos ou inconsistentes de qualquer nível.

No final da apresentação de resultados referentes à RSL, será apresentada uma tabela com os níveis de evidência e graus de recomendação associados a cada estudo encontrado, de modo a classificar a sua utilidade.

C. Apresentação de Resultados

Do processo de seleção dos estudos, constituído por quatro etapas como descrito anteriormente, resultou o fluxograma construído de acordo com o PRISMA, apresentado na [Figura 3.2](#), onde estão identificados os diferentes passos, bem como os resultados obtidos em cada um deles.

De seguida, apresentam-se as etapas descritas.

- i. **Triagem dos registos por título:** A aplicação de cada expressão de pesquisa, referente a cada um dos fármacos, na fonte de informação resultou num total de **103** registos;
- ii. **Identificação e exclusão dos duplicados:** Foram eliminados 12 duplicados, que continham, geralmente, a referência a mais do que um fármaco, facto pelo qual apareceram em resultado de diferentes expressões de pesquisa. Este passo resultou em **91** artigos seleccionados;
- iii. **Triagem dos registos por *abstract*:** Após a triagem por *abstract*, foram eliminados 11 registos, resultando em **80** seleccionados;
- iv. **Triagem dos registos por leitura integral:** Recorrendo à leitura integral e detalhada de cada artigos/estudo, foram excluídos 17 registos por não terem informação relevante, resultando em **63** artigos incluídos na RSL.

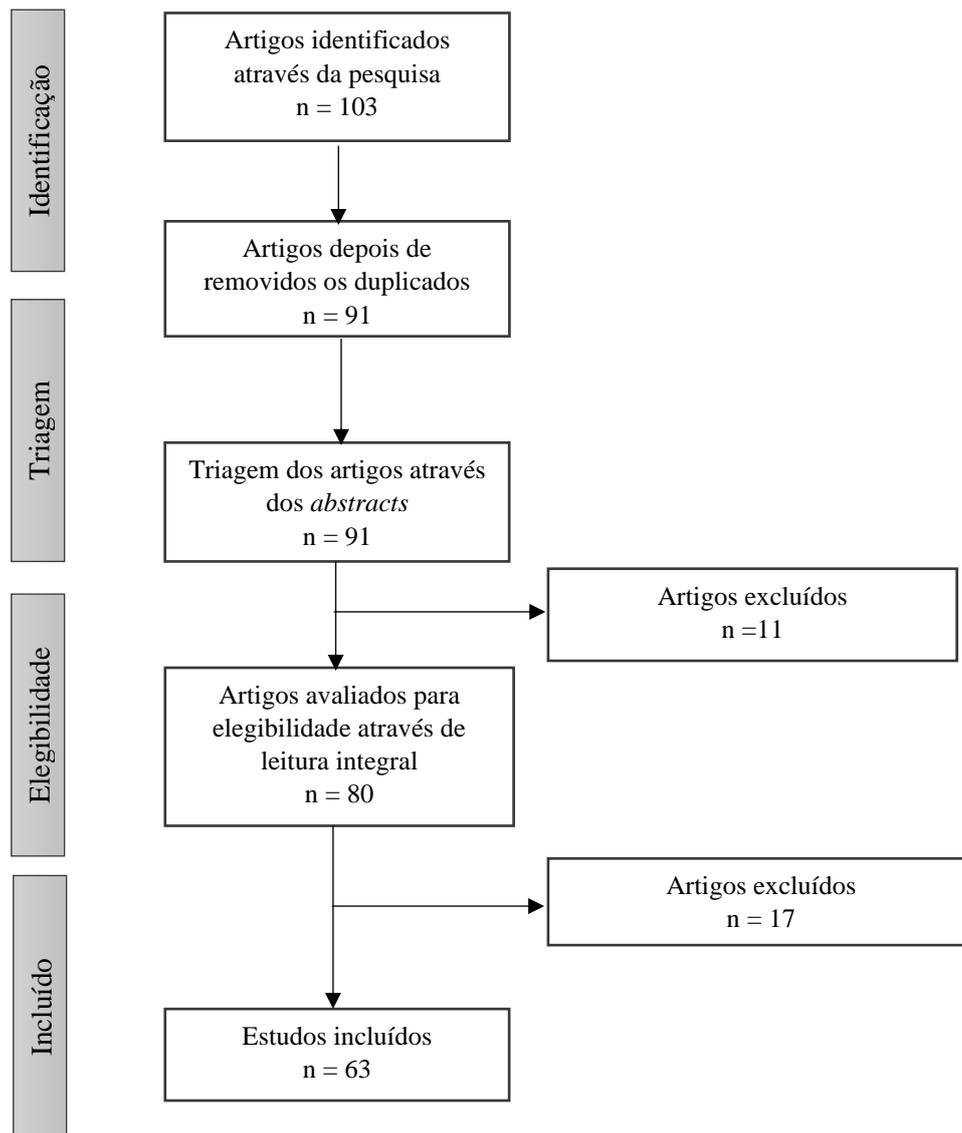


Figura 3.2 - Fluxograma PRISMA da revisão sistemática da literatura.

Foram analisados os **63** artigos e a informação sistematizada em várias tabelas, nas quais os estudos estão apresentados segundo a ordem dos fármacos na classificação ATC.

Na [Tabela 3.2](#) estão apresentadas as frequências absolutas de artigos encontrados para cada fármaco.

Tabela 3.2 - Frequência absoluta dos artigos encontrados para cada fármaco

Fármacos e respetivo código ATC	Frequência absoluta de artigos
Clomipramina N06AA04	10
Maprotilina N06AA2	1
Fluoxetina N06AB03	11
Citalopram N06AB04	21
Sertralina N06AB06	9
Fluvoxamina N06AB08	3
Escitalopram N06AB10	10
Moclobemida N06AG02	0
Trazodona N06AX05	2
Mirtazapina N06AX11	5
Bupropiona N06AX12	10
Venlafaxina N06AX16	18
Reboxetina N06AX18	0
Duloxetina N06AX21	2
Agomelatina N06AX22	1
Vortioxetina N06AX26	0
TOTAL	103

Nos estudos incluídos da RSL, o fármaco cuja expressão de pesquisa apresentou mais registos foi o citalopram, com **21** artigos, seguido da venlafaxina, com **18** artigos. Três fármacos não apresentaram resultados na fonte de informação: a moclobemida, a reboxetina e a vortioxetina.

Na [Tabela 3.3](#) encontram-se as frequências absolutas de artigos encontrados por biomarcadores farmacogenómicos.

Tabela 3.3 - Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador

Biomarcadores farmacogenômicos	Frequência absoluta de artigos
CYP1A2	4
CYP2B6	10
CYP2C9	6
CYP2C19	31
CYP2D6	41
CYP3A4	6
ABCB1	3
SLC6A4	4
NET (Transportador da Norepinefrina)	1
COMT	1

O biomarcador farmacogenômico que apresentou mais resultados foi o CYP2D6, com uma frequência absoluta de artigos de 41, seguido do CYP2C19, com 31 artigos. Biomarcadores como o NET (transportador de norepinefrina) e a COMT (catecol o-metiltransferase) apareceram apenas num dos artigos selecionados para a RSL.

Na [Tabela 3.4](#) estão apresentados os elementos referentes a cada estudo, nomeadamente: título, autores, ano, país de publicação e referência gerada pelo *software* de gestão de referência bibliográficas *Mendeley*. Cada estudo encontra-se numerado em numeração árabe, de modo que seja mais fácil a sua identificação.

Tabela 3.4 – Identificação dos estudos

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
1	16871470	<i>Adverse drug reactions following nonresponse in a depressed patient with CYP2D6 deficiency and low CYP 3A4/5 activity</i>	Stephan PL, Jaquenoud Sirot E, Mueller B, Eap CB, Baumann P.	2006	Suíça	(136)
2	20531370	<i>Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients</i>	de Vos A, van der Weide J, Loovers HM.	2010	Holanda	(137)
3	27997040	<i>Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 Update</i>	Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, Bishop JR, Kharasch ED, Skaar TC, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Klein TE, Caudle KE, Stingl JC.	2016	Estados Unidos da América, Canadá, Holanda, Alemanha, Japão	(138)
4	19698378	<i>Genotypes of cytochrome P450 and clinical response to clomipramine in patients with major depression</i>	Bouchez J, Dumur V, Lhermitte M, Goudemand M.	1995	França	(139)
5	15168101	<i>Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting</i>	Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Müller M, Hiemke C, Freymann N, Zobel A, Maier W, Rao ML.	2004	Alemanha	(140)
6	28470111	<i>Serum clomipramine and desmethylclomipramine levels in a CYP2C19 and CYP2D6 intermediate metabolizer</i>	Brown JT, Schneiderhan M, Eum S, Bishop JR.	2017	Estados Unidos da América	(141)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
7	32433340	<i>Use of antidepressants with pharmacogenetic prescribing guidelines in a 10-year depression cohort of adult primary care patients</i>	Jessel CD, Mostafa S, Potiriadis M, Everall IP, Gunn JM, Bousman CA.	2020	Canadá, Austrália	(142)
8	24663076	<i>Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients</i>	Gassó P, Rodríguez N, Mas S, Pagerols M, Blázquez A, Plana MT, Torra M, Lázaro L, Lafuente A.	2014	Espanha	(143)
9	22791347	<i>Fluoxetine pharmacogenetics in child and adult populations</i>	Blazquez A, Mas S, Plana MT, Lafuente A, Lázaro L.	2012	Espanha	(144)
10	23799451	<i>Novel CYP2D6 and CYP2C19 variants identified in a patient with adverse reactions towards venlafaxine monotherapy and dual therapy with nortriptyline and fluoxetine</i>	Chua EW, Foulds J, Miller AL, Kennedy MA.	2013	Malásia, Nova Zelândia	(145)
11	27289413	<i>Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine</i>	Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Rohrer Vitek CR, Black JL, Frye MA.	2016	Estados Unidos da América	(146)
12	31664715	<i>A Call for Clear and Consistent Communications Regarding the Role of Pharmacogenetics in Antidepressant Pharmacotherapy</i>	Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS, Sangkuhl K, Bousman CA, Leeder JS, Llerena A, Mueller DJ, Ramsey LB, Scott SA, Skaar TC, Caudle KE, Klein TE, Gaedigk A.	2019	Estados Unidos da América	(147)
13	31112844	<i>Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review</i>	Maruf AA, Greenslade A, Arnold PD, Bousman C.	2019	Canadá	(148)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
14	25974703	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors</i>	Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, LLerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, Gaedigk A	-	Estados Unidos da América	(149)
15	30173302	<i>Completed suicides of citalopram users-the role of CYP genotypes and adverse drug interactions</i>	Rahikainen AL, Vauhkonen P, Pett H, Palo JU, Haukka J, Ojanperä I, Niemi M, Sajantila A	2018	Finlândia	(150)
16	21192344	<i>CYP2C19 variation and citalopram response</i>	Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, Snyder KA, Stevens SR, Rush AJ, Weinshilboum RM.	2011	Estados Unidos da América	(151)
17	27016952	<i>Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on the metabolism of citalopram in vitro</i>	Hu XX, Yuan LJ, Fang P, Mao YH, Zhan YY, Li XY, Dai DP, Cai JP, Hu GX.	2016	China	(152)
18	24257813	<i>Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response</i>	Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, Mors O, Placentino A, Rietschel M, Souery D,	2013	Reino Unido	(153)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Smith R, Craig IW, Farmer AE, Aitchison KJ, Belsey S, Davis OS, Uher R, McGuffin P.			
19	30837874	<i>Influence of CYP2C19 Metabolizer Status on Escitalopram/Citalopram Tolerability and Response in Youth With Anxiety and Depressive Disorders</i>	Aldrich SL, Poweleit EA, Prows CA, Martin LJ, Strawn JR, Ramsey LB.	2019	Estados Unidos da América	(154)
20	29712478	<i>Mindful Pharmacogenetics: Drug Dosing for Mental Health</i>	Stingl JC	2018	Alemanha	(155)
21	12975335	<i>Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19</i>	Yu BN, Chen GL, He N, Ouyang DS, Chen XP, Liu ZQ, Zhou HH.	2003	China	(156)
22	16855453	<i>Phenotype-genotype relationship and clinical effects of citalopram in Chinese patients</i>	Yin OQ, Wing YK, Cheung Y, Wang ZJ, Lam SL, Chiu HF, Chow MS.	2006	China	(157)
23	29136336	<i>Effect of Polymorphisms on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sertraline in Healthy Volunteers</i>	Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Román M, Ochoa D, Koller D, Talegón M, Ovejero-Benito MC, López-Rodríguez R, Cabaleiro T, Abad-Santos F.	2017	Espanha	(158)
24	31649299	<i>Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients</i>	Bråten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E, Kringen MK.	2019	Noruega	(159)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
25	26830411	<i>Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients</i>	Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Uckun Z, Devrimci-Ozguven H, Suzen HS.	2016	Turquia	(160)
26	11452243	<i>Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19</i>	Wang JH, Liu ZQ, Wang W, Chen XP, Shu Y, He N, Zhou HH.	2001	China	(161)
27	20547595	<i>CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics</i>	Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, Ozdemir V, Someya T.	2011	Japão, Canadá	(162)
28	29988737	<i>Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder</i>	Zastrozhin MS, Grishina EA, Denisenko NP, Skryabin VY, Markov DD, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA.	2018	Rússia	(163)
29	25200585	<i>Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry</i>	Spina E, de Leon J.	2014	Itália, Espanha, Estados Unidos da América	(164)
30	21926427	<i>CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP</i>	Huezo-Diaz P, Perroud N, Spencer EP, Smith R, Sim S, Virding S, Uher R, Gunasinghe C, Gray J, Campbell D, Hauser J, Maier W, Marusic A,	2012	Estados Unidos da América	(165)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Rietschel M, Perez J, Giovannini C, Mors O, Mendlewicz J, McGuffin P, Farmer AE, Ingelman-Sundberg M, Craig IW, Aitchison KJ			
31	24302953	<i>CYP2D6 P34S Polymorphism and Outcomes of Escitalopram Treatment in Koreans with Major Depression</i>	Han KM, Chang HS, Choi IK, Ham BJ, Lee MS.	2013	Coreia do Sul	(166)
32	20350136	<i>Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response</i>	Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, Fang CK, Wu CS, Lu SC, Liu SC, Chen CY, Liu YL.	2010	Taiwan	(167)
33	29325448	<i>Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients</i>	Jukić MM, Haslemo T, Molden E, Ingelman-Sundberg M.	2017	Noruega, Sérvia	(168)
34	24014145	<i>Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression</i>	Ng C, Sarris J, Singh A, Bousman C, Byron K, Peh LH, Smith DJ, Tan CH, Schweitzer I.	2013	Austrália, Singapura	(169)
35	29061081	<i>Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety</i>	Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-Fernández N, Cabaleiro T, Román M, Ochoa D,	2017	Espanha	(170)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Talegón M, Ovejero-Benito MC, Abad-Santos F.			
36	9335086	<i>Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine</i>	Mihara K, Otani K, Suzuki A, Yasui N, Nakano H, Meng X, Ohkubo T, Nagasaki T, Kaneko S, Tsuchida S, Sugawara K, Gonzalez FJ.	1997	Japão	(171)
37	31100205	<i>Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder</i>	Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, Grishina EA, Ryzhikova KA, Chumakov EM, Bryun EA, Sychev DA.	2019	Rússia	(172)
38	26595747	<i>Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients</i>	Hayashi Y, Watanabe T, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, Kato K, Inoue Y, Tsuchimine S, Yasui-Furukori N, Shimoda K.	2015	Estados Unidos da América	(173)
39	22926595	<i>Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression</i>	Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandel P, Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, Zullino DF, Hilleret H, Crettol S, Jonzier-Perey M, Golay KP,	2012	Suíça	(174)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Brocard M, Eap CB, Baumann P.			
40	14514498	<i>Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance</i>	Murphy GM Jr, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF.	2003	Estados Unidos da América	(175)
41	14515060	<i>Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6</i>	Julia Kirchheiner, Christian Kleina, Ingolf Meineke, Johanna Sassea, Ulrich M. Zanger, Thomas E. Mürdter, Ivar Roots and Jürgen Brockmöller	2003	Alemanha	(176)
42	26608082	<i>Developmental Expression of CYP2B6: A Comprehensive Analysis of mRNA Expression, Protein Content and Bupropion Hydroxylase Activity and the Impact of Genetic Variation</i>	Robin E. Pearce, Roger Gaedigk, Greyson P. Twist, Hongying Dai, Amanda K. Riffel, J. Steven Leeder e Andrea Gaedigk	2015	Estados Unidos da América	(177)
43	23344581	<i>Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state</i>	Neal L. Benowitz, Andy Z. X. Zhu, Rachel F. Tyndale, Delia Dempsey Peyton Jacob III	2013	Canadá, Estados Unidos da América	(178)
44	23238783	<i>The influence of sex, ethnicity, and CYP2B6 genotype on bupropion metabolism as an index of hepatic CYP2B6 activity in humans</i>	Katarina Ilic, Roy L. Hawke, Ranjit K. Thirumaran, Erin G. Schuetz, J. Heyward Hull, Angela D. M. Kashuba, Paul	2013	Canadá, Estados Unidos da América	(179)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			W. Stewart, Celeste M. Lindley, Mei-Ling Chen			
45	15083067	<i>Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes</i>	Leah M. Hesse, Ping He, Soundararajan Krishnaswamy, Qin Hao, Kirk Hogan, Lisa L. von Moltke, David J. Greenblatt e Michael H. Court	2004	Estados Unidos da América	(180)
46	28685396	<i>Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers</i>	Connarn JN, Flowers S, Kelly M, Luo R, Ward KM, Harrington G, Moncion I, Kamali M, McInnis M, Feng MR, Ellingrod V, Babiskin A, Zhang X, Sun D.	2017	Estados Unidos da América	(181)
47	32475982	<i>Subtherapeutic bupropion and hydroxybupropion serum concentrations in a patient with CYP2C19*1/*17 genotype suggesting a rapid metabolizer status</i>	Arnim Johannes Gaebler, Katharina Luise Schneider, Julia Carolin Stingl, Michael Paulzen	2020	Alemanha	(182)
48	16642541	<i>CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly</i>	Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshne MA, Begley AE, Reynolds CF 3rd, Pollock BG.	2006	Canadá	(183)
49	16958828	<i>CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine</i>	Shams ME, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A,	2006	Alemanha	(184)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Müller MJ, Kaiser R, Lackner K, Härtter S.			
50	17803873	<i>Cytochrome P450 2D6 genotype variation and venlafaxine dosage</i>	McAlpine DE, O'Kane DJ, Black JL, Mrazek DA.	2007	Estados Unidos da América	(185)
51	19822698	<i>Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity</i>	Wijnen PA, Limantoro I, Drent M, Bekers O, Kuijpers PM, Koek GH.	2009	Holanda	(186)
52	26406933	<i>Effect of CYP2D6 variants on venlafaxine metabolism in vitro</i>	Zhan YY, Liang BQ, Wang H, Wang ZH, Weng QH, Dai DP, Cai JP, Hu GX.	2015	China	(187)
53	21099743	<i>Effect of cytochrome P450 enzyme polymorphisms on pharmacokinetics of venlafaxine</i>	McAlpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, O'Kane DJ, Stevens SR, Langman LJ, Courson VL, Bhagia J, Moyer TP.	2011	Estados Unidos da América	(188)
54	24941211	<i>High-dose venlafaxine treatment in a depressed patient with a genetic CYP2D6 deficiency</i>	Haller-Gloor F, Eap CB, Turgeon J, Baumann P.	2004	Canadá	(189)
55	29327975	<i>Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder</i>	Montané Jaime LK, Paul J, Lalla A, Legall G, Gaedigk A.	2017	Estados Unidos da América	(190)
56	25245581	<i>Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases</i>	Karlsson L, Zackrisson AL, Josefsson M, Carlsson B, Green H, Kugelberg FC.	2014	Suécia	(191)
57	30578947	<i>Pharmacokinetic-Pharmacodynamic interaction associated with venlafaxine-XR remission in patients</i>	Ahmed AT, Biernacka JM, Jenkins G, Rush AJ,	2018	Estados Unidos da América	(192)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
		<i>with major depressive disorder with history of citalopram / escitalopram treatment failure</i>	Shinozaki G, Veldic M, Kung S, Bobo WV, Hall-Flavin DK, Weinshilboum RM, Wang L, Frye MA.			
58	28480819	<i>Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings?</i>	Taranu A, Colle R, Gressier F, El Asmar K, Becquemont L, Corruble E, Verstuyft C.	2017	França	(193)
59	30312494	<i>Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10: a study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients</i>	Haslemo T, Eliasson E, Jukić MM, Ingelman-Sundberg M, Molden E.	-	Noruega	(194)
60	31368838	<i>Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review</i>	Suwała J, Machowska M, Wiela-Hojeńska A.	2019	Polónia	(195)
61	28520361	<i>Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype</i>	Dean L.	2015, atualizado em 2020	Estados Unidos da América	(196)
62	21366359	<i>Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions</i>	Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R.	2011	Estados Unidos da América	(197)
63	30789308	<i>Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics</i>	Miriam Saiz-Rodríguez, Dolores Ochoa, Carmen Belmonte, Manuel Román, Danilo Vieira de Lara, Pablo Zubiaur, Dora Koller, Gina	2019	Espanha	(198)

Numeração	PMID	Título	Autores	Ano	País	Referência
			Mejfa Francisco Abad- Santos			

Através da [Tabela 3.4](#), conclui-se que o país com mais estudos publicados foram os Estados Unidos da América, com **22** artigos, seguido do Canadá, com **8** artigos e Alemanha e Espanha, com **6** artigos. Além disso, 2017 e 2019 foram os anos em que foram publicados a maioria dos estudos incluídos nesta RSL: **7** artigos em cada ano. A maioria dos estudos encontrados foram publicados entre 2011 e 2020 (**44** registros), sendo que foram encontrados registros de 1995 e 1997 (**1** registro cada). Muitos dos estudos incluídos na RSL foram publicados em mais do que um país.

Na [Tabela 3.5](#) estão apresentadas as características referentes a cada artigo, como o tipo de estudo, o número de amostras e a caracterização destas em relação à idade, sexo e grupo populacional.

Tabela 3.5 - Caracterização dos estudos

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
1	16871470	Relato de caso	1 doente com depressão	Masculino	47	Caucasiano
2	20531370	Estudo de coorte retrospectiva	678 doentes com depressão	Ambos (♀= 64%)	18-65+	N/A ⁸
3	27997040	<i>Guideline</i>	N/A	N/A	N/A	N/A
4	19698378	Estudo de coorte prospetiva	19 doentes com depressão	Ambos	19-62	Caucasiano
5	15168101	Estudo exploratório	136 doentes com depressão	Ambos (♀= 56.5%)	39-63	Caucasiano
6	28470111	Relato de caso	1 doente com depressão	Masculino	29	Caucasiano
7	32433340	Estudo de coorte prospetiva	789 doentes com depressão	Ambos	37-61	Caucasiano
8	24663076	Estudo de coorte prospetiva	83 doentes com depressão	Ambos (♀= 68.7%)	10-17	Caucasiano
9	22791347	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A
10	23799451	Relato de caso	1 doente com depressão	Feminino	24	Indiano
11	27289413	<i>Guideline</i>	N/A	N/A	N/A	N/A
12	31664715	Comentário	N/A	N/A	N/A	N/A
13	31112844	Revisão sistemática da literatura	24 estudos	N/A	<25	N/A
14	25974703	<i>Guideline</i>	N/A	N/A	N/A	N/A
15	30173302	Estudo de caso-controlo	349 casos de suicídio 855 indivíduos saudáveis	Ambos (♀=69.9%)	30-82	Caucasiano

⁸ N/A: Not Available/Not Applicable

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
16	21192344	Estudo de coorte prospetiva	1503 doentes com depressão	Ambos	18-75	Branco, não hispânico; Branco hispânico; Negro
17	27016952	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	Alelo <i>wild type</i> do CYP2C19 e as suas 24 variantes	N/A	N/A	N/A
18	24257813	Estudo parcialmente randomizado, aberto, multicêntrico	868 doentes com depressão	Ambos (♀=63%)	19-72	Caucasiano
19	30837874	Estudo de coorte retrospectiva	263 crianças com depressão	Ambos (♀=65%)	<19	N/A
20	29712478	Editorial	N/A	N/A	N/A	N/A
21	12975335	Estudo clínico controlado randomizado	13 indivíduos saudáveis	Masculino	20-22	Chinês
22	16855453	Estudo de coorte prospetiva	53 doentes com depressão	Ambos (♀=67.9%)	29-79	Chinês
23	29136336	Estudos clínicos randomizados, abertos, cruzados, com dois períodos, com duas sequências e unicêntricos	48 indivíduos saudáveis	Ambos	18-55	Caucasiano
24	31649299	Estudo de coorte retrospectiva	1202 doentes com depressão	Ambos (♀=21.8%)	18-69	Escandinavo (maioritariamente caucasiano)
25	26830411	Estudo transversal	50 doentes com depressão	Ambos (♀=66)	18-65	Turco

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
26	11452243	Estudo clínico controlado randomizado	77 indivíduos saudáveis	Masculino	19-22	Chinês
27	20547595	Estudo transversal	87 doentes com depressão	Ambos (♀=34.5%)	25-48	Japonês
28	29988737	Estudo de coorte prospetiva	45 doentes com depressão	Masculino	26-46	Russo
29	25200585	Revisão crítica (<i>critical review</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A
30	21926427	Estudo de coorte prospetiva	196 doentes com depressão	Ambos (♀=66.8%)	18-66	Caucasiano
31	24302953	Estudo clínico não randomizado	94 doentes com depressão	Ambos (♀=86.2%)	28-63	Coreano
32	20350136	Estudo observacional <i>case-only design</i>	100 doentes com depressão	Ambos	>18	Chinês
33	29325448	Estudo de coorte retrospectiva	2087 doentes com depressão	Ambos (♀=63.3%)	N/A	Caucasiano
34	24014145	Estudo clínico não randomizado	62 doentes a tomar escitalopram; 44 a tomar venlafaxina	Ambos (♀=60.4%)	31-57	Caucasiano e chinês
35	29061081	Estudo clínico randomizado, aberto, cruzado, com dois períodos e duas sequências, unicêntrico e cego	36 indivíduos saudáveis	Ambos (♀=50%)	21-29	Maioritariamente caucasiano
36	9335086	Estudo transversal	54 doentes com depressão	Ambos (♀=61.1%)	30-60	Japonês
37	31100205	Estudo de coorte prospetiva	109 doentes com depressão	Masculino	26-46	Caucasiano

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
38	26595747	Estudo transversal	77 doentes com depressão	Ambos (♀=57.1%)	17-88	Japonês
39	22926595	Estudo clínico não randomizado multicêntrico	45 doentes com depressão	Ambos (♀=71.1%)	19-79	Caucasiano
40	14514498	Estudo clínico duplamente cego e randomizado	124 doentes a tomar mirtazapina; 122 a tomar paroxetina	Ambos (♀=51.9%)	65-77	N/A
41	14515060	Estudo clínico controlado randomizado	121 indivíduos saudáveis	Masculino	21-31	Caucasiano
42	26608082	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	201 amostras de fígado pré e pós-natal	N/A	N/A	N/A
43	23344581	Estudo clínico controlado randomizado	42 indivíduos saudáveis	Ambos (♀=38%)	10-60	Hispânico, Não-Hispânico, Afro-americano e Asiático
44	23238783	Estudo clínico não randomizado	4 coortes de indivíduos saudáveis	Ambos	18-49	Caucasiano-americano; Hispano-americano e Afro-americano
45	15083067	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	54 amostras de fígado	Ambos (♀=29.6%)	2-75	Caucasiano, Afro-americano, Hispânico
46	28685396	Estudo clínico randomizado cruzado	33 indivíduos saudáveis	Ambos (♀=51.5%)	25-55	Hispânico, Não-Hispânico, Afro-Americano, Asiático, Caucasiano

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
47	32475982	Relato de caso	1 doente com depressão	Masculino	28	Caucasiano
48	16642541	Estudo clínico aberto e controlado	62 doentes com depressão	Ambos (♀=67%)	60-87	N/A
49	16958828	Estudo de coorte prospetiva	100 doentes com depressão	Ambos (♀=46%)	41-63	N/A
50	17803873	Estudo transversal	199 doentes com depressão	Ambos	N/A	Caucasiano, Asiático Americano
51	19822698	Relato de caso	1 doente com depressão	Feminino	42	N/A
52	26406933	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	Variantes polimórficas do CYP2C19	N/A	N/A	N/A
53	21099743	Estudo transversal	95 doentes com depressão	Ambos (♀=75.8%)	18-81	Não hispânico, Negro, Hispânico
54	24941211	Relato de caso	1 doente com depressão	Feminino	47	N/A
55	29327975	Estudo clínico controlado randomizado e cego	57 doentes com depressão	Ambos (♀=66.7%)	23-58	Indo- e Afro- Trinidadiano
56	25245581	Estudo <i>postmortem</i>	94 casos de autópsia forense	Ambos	18-86	N/A
57	30578947	Estudos clínicos abertos, randomizados e cruzados	57 doentes a tomar duloxetine e 82 doentes a tomar venlafaxina	Ambos (♀=56.8%)	31-55	Caucasiano
58	28480819	Estudo de coorte prospetiva multicêntrica	206 doentes com depressão	Ambos	36-60	Caucasiano
59	30312494	Estudo de coorte retrospectiva	1003 doentes com depressão	Ambos	N/A	Caucasiano
60	31368838	Revisão descritiva da literatura (<i>comprehensive searching</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A

Identificação de Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caracterização		
				Sexo	Idade	Grupo Populacional
61	28520361	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A
62	21366359	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A	N/A	N/A	N/A
63	30789308	Ensaio clínico randomizado, aberto, cruzado, replicado, com quatro períodos e quatro sequências	36 indivíduos saudáveis	Ambos (♀=47.2%)	19-37	Caucasiano, Latino e Negro

A [Tabela 3.5](#) apresenta a caracterização dos estudos incluídos na RSL. Como pode ser observado, foram incluídos vários tipos de estudo na RSL, sendo o mais frequente o estudo de coorte prospectiva (n=10). Através da caracterização da amostra, a maior parte dos estudos incluiu uma amostra de ambos os sexos (n=38) e/ou do grupo populacional caucasiano (n=26). Quanto à idade das amostras, esta foi muito variável, pelo que não é possível descrever um padrão.

Na [Tabela 3.6](#) apresentam-se os biomarcadores que foram encontrados nos estudos referentes aos fármacos **clomipramina, maprotilina, fluoxetina e citalopram**.

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta nenhuma cruz (X) ou ponto (●) foram identificados nas pesquisas dos RCM, no entanto não obtiveram resultados na pesquisa da literatura na base de dados.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta uma cruz (X) foram identificados quer nas pesquisas dos RCM, quer nos resultados da pesquisa bibliográfica com a expressão do respetivo fármaco.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta um ponto (●) não foram identificados na pesquisa dos RCM, mas foram identificados através da aplicação da expressão de pesquisa na base de dados.

Tabela 3.6 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 1 de 4

Artigos		Medicamento/Biomarcador														
#	PMID	Clomipramina N06AA04					Maprotilina N06AA21		Fluoxetina N06AB03					Citalopram N06AB04		
		CYP1A 2	CYP3A 4	CYP2C1 9	CYP2D 6	CYP2C 9	CYP1A 2	CYP2D 6	CYP2D 6	CYP2C 9	ABCB 1	CYP2C1 9	SLC6A 4	CYP3A 4	CYP2C1 9	CYP2D 6
1	16871470		X ⁹		X											
2	20531370			X											X	
3	27997040			X	X											
4	19698378				X											
5	15168101			X	X	● ¹⁰										
6	28470111			X	X											
7	32433340			X	X											
8	24663076							X	●	●						
9	22791347							X	●		●	●				
10	23799451							X			●					
11	27289413							X			●					
12	31664715														X	
13	31112844														X	X

⁹ X: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

¹⁰ ●: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta X ou ● foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

Artigos		Medicamento/Biomarcador														
#	PMID	Clomipramina N06AA04				Maprotilina N06AA21		Fluoxetina N06AB03				Citalopram N06AB04				
		CYP1A 2	CYP3A 4	CYP2C1 9	CYP2D 6	CYP2C 9	CYP1A 2	CYP2D 6	CYP2D 6	CYP2C 9	ABCB 1	CYP2C1 9	SLC6A 4	CYP3A 4	CYP2C1 9	CYP2D 6
1 4	2597470 3														X	
1 5	3017330 2														X	X
1 6	2119234 4														X	
1 7	2701695 2															X
1 8	2425781 3														X	
1 9	3083787 4														X	
2 0	2971247 8														X	
2 1	1297533 5														X	
2 2	1685545 3													X	X	
2 9	2520058 5			X	X				X			X			X	X

No que respeita à **clomipramina (N06AA04)**, foram identificados, inicialmente, quatro possíveis biomarcadores farmacogenómicos: o CYP1A2, o CYP3A4, o CYP2C19 e o CYP2D6 nos RCM. Após a realização da RSL, foi acrescentado outro possível biomarcador, o CYP2C9.

Sendo que os citocromos CYP2C19 e CYP2D6 são as enzimas que mais estão envolvidas no metabolismo deste fármaco, os polimorfismos destes acabam por desempenhar um papel mais importante como possíveis biomarcadores de resposta ou prognóstico da utilização deste fármaco, uma vez que os seus polimorfismos podem aumentar a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos ou até provocar alterações de concentrações plasmáticas (138).

O citocromo CYP1A2, apesar de ter sido identificado nos RCM da clomipramina, não foi encontrado em nenhuma das pesquisas efetuadas.

Já quanto à **maprotilina (N06AA21)** foram identificados dois possíveis biomarcadores: o CYP1A2 e o CYP2D6. Contudo, ao aplicar a expressão de pesquisa respetiva, não foram encontrados estudos relevantes quanto a este fármaco e possíveis biomarcadores farmacogenómicos.

Relativamente à **fluoxetina (N06AB03)**, a pesquisa nos RCM apresentou apenas um possível biomarcador farmacogenómico: o CYP2D6. Porém, ao aplicar a expressão de pesquisa para este fármaco, foram identificados mais cinco possíveis biomarcadores: o CYP2C9, o ABCB1, o CYP2C19 e o SLC6A4.

A respeito do **citalopram (N06AB04)**, a pesquisa nos RCM apresentou três possíveis biomarcadores: o CYP3A4, o CYP2C19 e o CYP2D6. Ao utilizar a expressão de pesquisa direcionada para este fármaco, todos os artigos relevantes encontrados continham informação quanto a, pelo menos, um destes citocromos.

Na [Tabela 3.7](#) estão identificados os biomarcadores encontrados na RSL quanto aos fármacos sertralina, fluvoxamina, escitalopram e moclobemida.

Tabela 3.7 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 2 de 4

Artigos		Medicamento/Biomarcador											
#	PMID	Sertralina N06AB06				Fluvoxamina N06AB08		Escitalopram N06AB10				Moclobemida N06AG02	
		CYP3A4	CYP2C19	CYP2D6	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C19	CYP3A4	CYP2C19	CYP2D6	SLC6A4	CYP2C19	CYP2D6
14	25974703		X ¹¹			X			X				
23	29136336		X	● ¹²	X								
24	31649299		X										
25	26830411		X		X								
26	11452243		X										
27	20547595					X							
28	29988737					X							
29	25200585		X				X		X				
30	21926427								X	X			
31	24302953									X			
32	20350136								X	X			
33	29325448								X				

¹¹ X: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

¹² ●: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta X ou ● foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

Artigos		Medicamento/Biomarcador											
#	PMID	Sertralina N06AB06				Fluvoxamina N06AB08		Escitalopram N06AB10				Moclobemida N06AG02	
		CYP3A4	CYP2C19	CYP2D6	CYP2B6	CYP2D6	CYP2C19	CYP3A4	CYP2C19	CYP2D6	SLC6A4	CYP2C19	CYP2D6
34	24014145								X	X	•		

Relativamente à **sertralina (N06AB06)**, a pesquisa por biomarcadores farmacogenómicos nos RCM revelou que o CYP3A4, o CYP2B6 e o CYP2C19 poderiam ser biomarcadores farmacogenómicos de predição quanto à resposta este fármaco. Após a aplicação da expressão de pesquisa, foi acrescentado outro possível biomarcador: o CYP2D6.

Embora o CYP3A4 tenha sido mencionado no RCM da sertralina, não foi identificado nas pesquisas sistemáticas efetuadas.

Quanto à **fluvoxamina (N06AB08)**, a pesquisa nos RCM forneceu dois possíveis biomarcadores farmacogenómicos: o CYP2D6 e o CYP2C19. A pesquisa na literatura, usando a expressão de pesquisa direcionada para este fármaco, apresentou resultados apenas para os dois citocromos mencionados.

A respeito do **escitalopram (N06AB10)**, foram identificados três possíveis biomarcadores na pesquisa inicial nos RCM: o CYP3A4, o CYP2C19 e o CYP2D6. Ao utilizar a expressão de pesquisa referente ao escitalopram, foi acrescentado mais um possível biomarcador, o SLC6A4.

Contudo, mesmo o CYP3A4 tendo sido identificado no RCM do escitalopram, não foram encontrados registos quanto a este na pesquisa bibliográfica.

Já quanto à **moclobemida (N06AG02)**, a pesquisa dos biomarcadores presentes nos RCM apresentou dois possíveis biomarcadores: o CYP2C19 e o CYP2D6. No entanto, ao utilizar a expressão de pesquisa referente à moclobemida, não foram encontrados estudos relevantes quanto ao fármaco e biomarcadores farmacogenómicos.

Na [Tabela 3.8](#), encontram-se os biomarcadores identificados na RSL referentes aos fármacos trazodona, mirtazapina, bupropiona e venlafaxina.

Tabela 3.8 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 3 de 4

Artigos		Medicamento/Biomarcador																						
#	PMI D	Trazodona N06AX05			Mirtazapina N06AX11				Bupropiona N06AX12							Venlafaxina N06AX16								
		CYP 3A4	CYP 2D6	AB CB1	CYP 1A2	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2B6	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 3A4	CYP 2B6	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 2D6	CYP2 C19	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP2 C19	SLC 6A4	N E T	CO MT	AB CB1	
1 1	2728 9413																	X ¹³						
2 9	2520 0585											X						X						
3 4	2401 4145																	X	● ¹⁴	●				
3 5	2906 1081	X	●	●																				
3 6	9335 086		●																					
3 7	3110 0205						X																	
3 8	2659 5747				X		X																	
3 9	2292 6595				X		X	●																
4 0	1451 4498						X																	
4 1	1451 5060											X	X		●									
4 2	2660 8082											X												

¹³ X: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

¹⁴ ●: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta X ou ● foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

Artigos		Medicamento/Biomarcador																						
#	PMI D	Trazodona N06AX05			Mirtazapina N06AX11				Bupropiona N06AX12							Venlafaxina N06AX16								
		CYP 3A4	CYP 2D6	AB CB1	CYP 1A2	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2B6	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 3A4	CYP 2B6	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 2D6	CYP2 C19	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP2 C19	SLC 6A4	NET	CO MT	AB CB1	
43	2334 4581											X												
44	2323 8783											X												
45	1508 3067											X												
46	2868 5396											X									•			
47	3247 5982																				•			
48	1664 2541																							X
49	1695 8828																							X
50	1780 3873																							X
51	1982 2698																							X
52	2640 6933																							X
53	2109 9743																							X •
54	2494 1211																							X
55	2932 7975																							X •
56	2524 5581																	X	X		•			

Artigos		Medicamento/Biomarcador																					
#	PMI D	Trazodona N06AX05			Mirtazapina N06AX11				Bupropiona N06AX12							Venlafaxina N06AX16							
		CYP 3A4	CYP 2D6	AB CB1	CYP 1A2	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP 2B6	CYP 1A2	CYP 2A6	CYP 3A4	CYP 2B6	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 2D6	CYP2 C19	CYP 3A4	CYP 2D6	CYP2 C19	SLC 6A4	N E T	CO MT	AB CB1
57	3057 8947																	X	•	•			
58	2848 0819																	X	•				
59	3031 2494																X	X	•				
60	3136 8838																X	X	•	•	•	•	•
61	2852 0361																	X					

Quanto à **trazodona (N06AX05)**, a pesquisa no RCM revelou como potencial biomarcador farmacogenómico o CYP3A4. Já a aplicação da expressão de pesquisa referente ao fármaco apresentou mais dois biomarcadores possíveis: o CYP2D6 e o ABCB1.

A trazodona é metabolizada pelo CYP2D6, pelo que é esperado que os seus polimorfismos tenham influência no seu metabolismo. Além disso, a farmacocinética da trazodona é afetada pelo sexo, já que as mulheres mostram uma biodisponibilidade da trazodona cerca de 20% menor do que o normal (170).

Relativamente à **mirtazapina (N06AX11)**, a pesquisa por possíveis biomarcadores nos RCM revelou a presença de três: o CYP1A2, o CYP3A4 e o CYP2D6. A pesquisa bibliográfica realizada através da expressão de pesquisa correspondente apresentou mais um possível biomarcador: CYP2B6.

O CYP3A4 não apresentou registos aquando da aplicação da expressão de pesquisa.

No que diz respeito à **bupropiona (N06X12)**, foi o fármaco cujo RCM apresentou mais possíveis biomarcadores: o CYP1A2, o CYP2A6, o CYP3A4, o CYP2B6, o CYP2C9 e o CYP2E1. A aplicação da expressão de pesquisa acrescentou mais dois: o CYP2D6 e o CYP2C19.

Apesar de os CYP1A2, CYP2A6, CYP3A4 e CYP2E1 terem sido mencionados nos RCM, não foram encontrados registos quanto à influência dos seus polimorfismos no metabolismo da bupropiona.

Quanto à **venlafaxina (N06AX16)**, a pesquisa no RCM mostrou apenas dois possíveis biomarcadores: o CYP3A4 e o CYP2D6. Da aplicação da expressão de pesquisa, resultaram mais cinco possíveis biomarcadores: o CYP2C19, o SLC6A4, o NET, a COMT e o ABCB1.

Todos eles apresentaram registos na pesquisa bibliográfica, sendo a **venlafaxina** o fármaco que mais evidência tem publicada quanto a possíveis biomarcadores farmacogenómicos.

Na [Tabela 3.9](#), apresentam-se os biomarcadores encontrados na RSL referentes aos fármacos reboxetina, duloxetina, agomelatina e vortioxetina.

Tabela 3.9 - Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 4 de 4

Artigos		Medicamento/Biomarcador										
#	PMID	Reboxetina N06AX18	Duloxetina N06AX21		Agomelatina N06X22				Vortioxetina N06AX26			
		CYP3A4	CYP1A2	CYP2D6	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	ABCB1	CYP3A4	CYP3A5	CYP2C9	CYP2D6
29	25200585				X ¹⁵							
62	21366359		X	X								
63	30789308				X	X		● ¹⁶				

¹⁵ X: biomarcador identificado nos RCM e na pesquisa literária

¹⁶ ●: biomarcador identificado apenas na pesquisa literária

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta X ou ● foram identificados nas pesquisas nos RCM, mas não obtiveram resultados na pesquisa literária.

A pesquisa no RCM da **reboxetina (N06AX18)** mostrou a existência de um possível biomarcador, o CYP3A4. Contudo, na pesquisa bibliográfica, ao aplicar a expressão referente ao fármaco, não foram encontrados quaisquer resultados. Assim, não é possível concluir se o CYP3A4 ou outro tipo de enzima/proteína poderiam ser bons biomarcadores preditivos da resposta à reboxetina.

Relativamente à **duloxetina (N06AX21)**, o RCM apresentou dois possíveis biomarcadores: o CYP1A2 e o CYP2D6. No único artigo encontrado na RSL para este fármaco, existe também referência a esses dois citocromos.

Quanto à **agomelatina (N06AX22)**, a pesquisa no RCM mostrou a presença de três possíveis biomarcadores: o CYP1A2, o CYP2C9 e o CYP2C19. A pesquisa bibliográfica posterior apresentou outro biomarcador possível, o ABCB1.

No entanto, não foram encontrados dados relevantes quanto à influência dos polimorfismos do CYP2C19 no metabolismo da agomelatina, não podendo, portanto, ser considerado um biomarcador.

No que diz respeito à **vortioxetina (N06AX26)**, a pesquisa no RCM destacou quatro potenciais biomarcadores: o CYP3A4, o CYP3A5, o CYP2C9 e o CYP2D6. Contudo, ao aplicar a expressão de pesquisa na RSL, não foram encontrados dados que suportassem ou refutassem estas hipóteses.

Na [Tabela 3.10](#) estão apresentados os *outcomes* que a utilização destes biomarcadores pode prever, baseados tanto na RSL como na pesquisa nos RCM. Os *outcomes* não aplicáveis referem-se a pares fármaco/biomarcador que não apresentaram resultados na pesquisa bibliográfica, não podendo ser comparados à pesquisa nos RCM. Os *outcomes* cuja informação não está disponível referem-se a biomarcadores cuja influência não foi estudada ou comprovada.

Tabela 3.10 - Número de artigos encontrados correspondentes a cada par fármaco/biomarcador e os seus *outcomes*

Pares fármaco/biomarcador		Número de Artigos	Resultados
Clomipramina	CYP1A2	0	Não aplicável
	CYP3A4	1	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis
	CYP2C19	6	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis
	CYP2D6	7	Efeitos indesejáveis
	CYP2C9	1	Informação não disponível
Maprotilina	CYP1A2	0	Não aplicável
	CYP2D6	0	Não aplicável
Fluoxetina	CYP2D6	5	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis Interações
	CYP2C9	2	Informação não disponível
	ABCB1	1	Melhoria de eficácia
	CYP2C19	3	Efeitos indesejáveis
	SLC6A4	4	Falta de eficácia
Citalopram	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2C19	12	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis
	CYP2D6	4	Efeitos indesejáveis Informação não disponível
	CYP3A4	1	Informação não disponível
Sertralina	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2C19	6	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis
	CYP2D6	1	Informação não disponível
	CYP2B6	2	Efeitos indesejáveis Falta de eficácia
Fluvoxamina	CYP2D6	3	Efeitos indesejáveis

Pares fármaco/biomarcador	Número de Artigos	Resultados	
		Falta de eficácia	
	CYP2C19	1	Informação não disponível
Escitalopram	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2C19	6	Falta de eficácia Efeitos indesejáveis
	CYP2D6	4	Informação não disponível
	SLC6A4	1	Melhoria de eficácia
Moclobemida	CYP2C19	0	Não aplicável
	CYP2D6	0	Não aplicável
Trazodona	CYP3A4	1	Informação não disponível
	CYP2D6	2	Efeitos indesejáveis
	ABCB1	1	Efeitos indesejáveis
Mirtazapina	CYP1A2	2	Informação não disponível
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2D6	4	Efeitos indesejáveis Falta de eficácia
	CYP2B6	1	Informação não disponível
Bupropiona	CYP1A2	0	Não aplicável
	CYP2A6	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2B6	7	Efeitos indesejáveis Interações Falta de eficácia
	CYP2C9	1	Informação não disponível
	CYP2E1	0	Não aplicável
	CYP2D6	1	Informação não disponível
	CYP2C19	2	Falta de eficácia
Venlafaxina	CYP3A4	3	Informação não disponível
	CYP2D6	17	Efeitos indesejáveis Falta de eficácia
	CYP2C19	9	Informação não disponível Interações
	SLC6A4	3	Melhoria da eficácia
	NET	1	Melhoria da eficácia
	COMT	1	Melhoria da eficácia
	ABCB1	1	Informação não disponível
Reboxetina	CYP3A4	0	Não aplicável
Duloxetina	CYP1A2	1	Falta de eficácia

Pares fármaco/biomarcador		Número de Artigos	Resultados
	CYP2D6	1	Informação não disponível
Agomelatina	CYP1A2	2	Efeitos indesejáveis
	CYP2C9	1	Informação não disponível
	CYP2C19	0	Não aplicável
	ABCB1	1	Efeitos indesejáveis
Vortioxetina	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP3A5	0	Não aplicável
	CYP2C9	0	Não aplicável
	CYP2D6	0	Não aplicável

Através da análise da [Tabela 3.10](#), conclui-se que os *outcomes* derivados da utilização dos biomarcadores acima mencionados são, na sua maioria, efeitos indesejáveis ou falta de eficácia. Os biomarcadores mais identificados – o CYP2D6 e o CYP2C19 – previam, na maioria das vezes, falta de eficácia e efeitos indesejáveis.

Na [Tabela 3.11](#) pode observar-se a classificação da evidência e dos graus de recomendação de cada um dos estudos incluídos na RSL, de acordo com os níveis de evidência da OCEBM (135). Pode verificar-se que a maioria são estudo observacionais, nomeadamente de coorte, o que permite perceber um maior desenvolvimento deste tipo de pesquisas na fase de pós-comercialização dos fármacos. No entanto, pode ainda observar-se a existência de alguns estudos clínicos, com maior nível de evidência, desenvolvidos sobretudo a nível hospitalar.

De sublinhar ainda, a presença de algumas *guidelines* que embora efetuem uma abordagem global da informação contida, têm por base revisões sistemáticas da literatura, o que lhes confere uma evidência superior às orientações resultantes da opinião de peritos.

De forma geral, pode considerar-se a obtenção de um conjunto de estudos com níveis de evidência satisfatórios, os quais permitem consequentemente gerar algumas recomendações.

Tabela 3.11 - Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos identificados na RSL

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
1	16871470	Clomipramina	CYP2D6 CYP3A4	Relato de caso	4	C
2	20531370	Clomipramina Citalopram	CYP2C19	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
3	27997040	Clomipramina	CYP2C19 CYP2D6	<i>Guideline</i>	5	D
4	19698378	Clomipramina	CYP2D6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
5	15168101	Clomipramina	CYP2C19 CYP2D6 CYP2C9	Estudo exploratório	4	C
6	28470111	Clomipramina	CYP2C19 CYP2D6	Relato de caso	4	C
7	32433340	Clomipramina	CYP2C19 CYP2D6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
8	24663076	Fluoxetina	CYP2D6 CYP2C9 ABCB1	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
9	22791347	Fluoxetina	CYP2D6 CYP2C9 CYP2C19 SLC6A4	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	4	C
10	23799451	Fluoxetina	CYP2D6 CYP2C19	Relato de caso	4	C
11	27289413	Fluoxetina Venlafaxina	CYP2D6 CYP2C19	<i>Guideline</i>	5	D
12	31664715	Citalopram	CYP2C19	Comentário	5	D
13	31112844	Citalopram	CYP2C19 CYP2D6	Revisão sistemática da literatura	2A	B
14	25974703	Citalopram Sertralina Fluvoxamina Escitalopram	CYP2C19 CYP2D6	<i>Guideline</i>	5	D
15	30173302	Citalopram	CYP2C19 CYP2D6	Estudo de caso-controlo	3B	B
16	21192344	Citalopram	CYP2C19	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
17	27016952	Citalopram	CYP2D6	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	2C	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
18	24257813	Citalopram	CYP2C19	Estudo parcialmente randomizado, aberto, multicêntrico	1C	A
19	30837874	Citalopram	CYP2C19	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
20	29712478	Citalopram	CYP2C19	Editorial	5	D
21	12975335	Citalopram	CYP2C19	Estudo clínico controlado randomizado	1B	A
22	16855453	Citalopram	CYP3A4 CYP2C19	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
23	29136336	Sertralina	CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6	Estudos clínicos randomizados, abertos, cruzados, com dois períodos, com duas sequências e unicêntricos	1B	A
24	31649299	Sertralina	CYP2C19	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
25	26830411	Sertralina	CYP2C19 CYP2B6	Estudo transversal	4	C
26	11452243	Sertralina	CYP2C19	Estudo clínico controlado randomizado	1B	A
27	20547595	Fluvoxamina	CYP2D6	Estudo transversal	4	C
28	29988737	Fluvoxamina	CYP2D6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
29	25200585	Clomipramina Fluoxetina Citalopram Sertralina Fluvoxamina Escitalopram Bupropiom Venlafaxina Agomelatina	CYP2C19 CYP2D6 CYP2B6 CYP1A2	Revisão crítica (critical review)	4	C
30	21926427	Escitalopram	CYP2C19 CYP2D6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
31	24302953	Escitalopram	CYP2D6	Estudo clínico não randomizado	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
32	20350136	Escitalopram	CYP2C19 CYP2D6	Estudo observacional <i>case-only design</i>	2C	B
33	29325448	Escitalopram	CYP2C19	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
34	24014145	Escitalopram Venlafaxina	CYP2C19 CYP2D6 SLC6A4	Estudo clínico não randomizado	4	C
35	29061081	Trazodona	CYP3A4 CYP2D6 ABCB1	Estudo clínico randomizado, aberto, cruzado, com dois períodos e duas sequências, unicêntrico e cego	1B	A
36	9335086	Trazodona	CYP2D6	Estudo transversal	4	C
37	31100205	Mirtazapina	CYP2D6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
38	26595747	Mirtazapina	CYP1A2 CYP2D6	Estudo transversal	4	C
39	22926595	Mirtazapina	CYP1A2 CYP2D6 CYP2B6	Estudo clínico não randomizado multicêntrico	4	C
40	14514498	Mirtazapina	CYP2D6	Estudo clínico duplamente cego e randomizado	1B	A
41	14515060	Bupropiom	CYP2B6 CYP2C9 CYP2D6	Estudo clínico controlado randomizado	1B	A
42	26608082	Bupropiom	CYP2B6	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	5	D
43	23344581	Bupropiom	CYP2B6	Estudo clínico controlado randomizado	1B	A
44	23238783	Bupropiom	CYP2B6	Estudo clínico não randomizado	4	C
45	15083067	Bupropiom	CYP2B6	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	5	D
46	28685396	Bupropiom	CYP2B6 CYP2C19	Estudo clínico randomizado cruzado	1B	A
47	32475982	Bupropiom	CYP2C19	Relato de caso	4	C
48	16642541	Venlafaxina	CYP2D6	Estudo clínico aberto e controlado	1B	A

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
49	16958828	Venlafaxina	CYP2D6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
50	17803873	Venlafaxina	CYP2D6	Estudo transversal	4	C
51	19822698	Venlafaxina	CYP2D6	Relato de caso	4	C
52	26406933	Venlafaxina	CYP2D6	Estudo pré-clínico <i>in vitro</i>	5	D
53	21099743	Venlafaxina	CYP2D6 CYP2C19	Estudo transversal	4	C
54	24941211	Venlafaxina	CYP2D6	Relato de caso	4	C
55	29327975	Venlafaxina	CYP2D6 CYP2C19	Estudo clínico controlado randomizado e cego	1B	A
56	25245581	Venlafaxina	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19	Estudo <i>postmortem</i>	4	C
57	30578947	Venlafaxina	CYP2D6 CYP2C19 SLC6A4	Estudos clínicos abertos, randomizados e cruzados	1B	A
58	28480819	Venlafaxina	CYP2D6 CYP2C19	Estudo de coorte prospectiva multicêntrica	2B	B
59	30312494	Venlafaxina	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
60	31368838	Venlafaxina	CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19 SLC6A4 NET COMT ABCB1	Revisão descritiva da literatura (<i>comprehensive searching</i>)	4	C
61	28520361	Venlafaxina	CYP2D6	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
62	21366359	Duloxetina	CYP1A2 CYP2D6	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
63	30789308	Agomelatina	CYP1A2 CYP2C9 ABCB1	Estudo clínico randomizado, aberto, cruzado, replicado, com quatro períodos e quatro sequências	1B	A

No *Capítulo 2* foi descrita a construção da base de dados considerando a informação farmacogenómica presente nos RCM da classe dos antidepressivos com AIM em Portugal. No *Capítulo 3* foi aplicada essa informação numa RSL, de modo a obter evidência científica que suportasse a informação contida nos RCM, bem como a identificação de outros biomarcadores não constantes. No *Capítulo 4* desenvolver-se-á a discussão integrada dos resultados obtidos e descritos nos capítulos anteriores.

Capítulo 4

Discussão de Resultados

Neste capítulo serão abordados mais aprofundadamente os dados dos biomarcadores encontrados nos RCM dos antidepressivos com AIM em Portugal (presentes no *Capítulo 2*) e os resultados encontrados na RSL (presentes no *Capítulo 3*). Além disso, serão ainda mencionados alguns fármacos cujos biomarcadores não foram identificados na pesquisa nos RCM consultados, mas que foram amplamente mencionados nos artigos encontrados através da RSL, como a **paroxetina** ou a **amitriptilina**.

De seguida, serão mencionadas as limitações do estudo e por fim, descritas algumas recomendações com base nos resultados obtidos.

A. Discussão Integrada dos Resultados

Neste segmento, irão ser discutidos os resultados obtidos anteriormente. Os fármacos serão divididos de acordo com o subgrupo do modo de ação, seguindo a ordem da [Figura 1.9](#), e serão citados os biomarcadores de acordo com a sua presença ou ausência nas pesquisas anteriormente realizadas.

Para uma organização dos fármacos dentro dos subgrupos da [Figura 1.9](#), será seguida, novamente a classificação ATC.

No final, será ainda efetuada uma menção aos dois fármacos cujos RCM não apresentavam informação farmacogenómica, mas que foram mencionados por diversas vezes nos vários estudos consultados (**amitriptilina** e **paroxetina**).

1. Inibidores não seletivos da recaptação de serotonina

1.1. Clomipramina (N06AA04)

- **CYP2C19**

Quanto ao CYP2C19, os resultados são contraditórios. De acordo com o estudo de Vos A *et al* (2010), a relação entre os genótipos do CYP2C19 e os níveis do fármaco e do seu respetivo metabolito, N-demetilclomipramina, não é clara. O genótipo *17/*17, associado a um aumento de atividade da enzima, mostrou uma maior proporção de doentes com os níveis séricos do fármaco abaixo da janela terapêutica, embora a dose diária fosse baixa para este grupo, o que impossibilita uma conclusão clara acerca do seu papel (137).

Já Hicks JK *et al* (2016), afirmam que os portadores do genótipo *17/*17, que poderão ser chamados de metabolizadores “ultrarrápidos”, embora essa designação apenas exista para o citocromo P450 2D6, têm maior risco de alteração de concentração plasmática da clomipramina e com isso uma redução de eficácia, enquanto os metabolizadores lentos têm uma probabilidade maior de apresentarem um rácio metabólico, o que significa que a concentração da clomipramina é maior do que a de N-demetilclomipramina, o que pode levar à ocorrência de efeitos adversos, como efeitos cardíacos (taquicardia), anticolinérgicos (xerostomia, obstipação) e relacionados com o SNC (cefaleias, sonolência, ansiedade) (138).

- **CYP2D6**

Quanto ao CYP2D6, um defeito neste citocromo, que origina o fenótipo de metabolizador lento, leva a que as concentrações plasmáticas do fármaco sejam mais altas do que o esperado, o que origina uma acumulação deste e, conseqüentemente, a ocorrência de efeitos adversos. Isto faz com que a ocorrência de efeitos adversos seja mais provável nos metabolizadores lentos. Quanto maior for a dose administrada, mais graves são os efeitos adversos (como taquicardia, obstipação, cefaleias, sonolência) , uma vez que há uma concentração mais alta do fármaco (136,140).

Por outro lado, os metabolizadores ultrarrápidos, portadores de uma duplicação do alelo *1 ou *2, apresentam uma probabilidade maior de falha terapêutica devido às concentrações plasmáticas subterapêuticas. Caso sejam administradas doses mais altas, o

risco de cardiotoxicidade poderá aumentar devido à concentração alta do metabolito N-demetilclompramina (138).

- **Combinações de Genótipos**

Os doentes que sejam portadores de um alelo mutado do CYP2D6 (*3, *4, *5 ou *6) e de dois alelos funcionais do CYP2C19 (*1 e *17) apresentam uma probabilidade maior de experienciar efeitos adversos. Por outro lado, os doentes que sejam portadores de um alelo sem função do CYP2C19 (*2-*8) e de dois alelos funcionais do CYP2D6 (*1 e *2) têm uma probabilidade menor de experienciar efeitos adversos. Isto indica que o CYP2D6 tem maior peso no metabolismo da clomipramina do que o CYP2C19. Nestes casos, uma vez que a combinação de genótipos é relativamente incomum, os dados quanto à farmacocinética das combinações de fenótipos são limitados e as recomendações de monitorização e ajuste de dose são facultativos (138,140,141).

- **CYP3A4 e CYP2C9**

Já o CYP3A4 e o CYP2C9, por terem uma menor importância no metabolismo da clomipramina, não apresentam muitos dados disponíveis quanto aos seus polimorfismos, daí não serem relevantes como possíveis biomarcadores (136,140).

2. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina

2.1. Fluoxetina (N06AB03)

- **CYP2D6**

Os polimorfismos do CYP2D6 têm uma grande influência no metabolismo da fluoxetina. Foi demonstrado que o rácio metabólico entre a fluoxetina e o seu metabolito, a norfluoxetina, foi mais baixo nos metabolizadores ultrarrápidos do que nos metabolizadores rápidos, o que sugere que a concentração plasmática de norfluoxetina é mais alta do que a de fluoxetina nestes doentes. Nos metabolizadores lentos, foi observado o contrário: o rácio metabólico foi maior nestes doentes, o que sugere que a concentração plasmática de fluoxetina foi mais alta, ou seja, houve menos metabolização do fármaco (143).

Face aos factos, os metabolizadores lentos podem apresentar um efeito terapêutico prolongado e até toxicidade relacionada com a fluoxetina após a administração de doses

normais, enquanto que os metabolizadores ultrarrápidos poderão não atingir níveis terapêuticos do fármaco na dose padrão, daí o seu problema principal ser a falta de resposta ao tratamento (144,146). Nassan M *et al* (2016) afirmam que os fenótipos lentos e intermédios do CYP2D6 estão associados a um maior número de falhas no tratamento e a uma ligeira diminuição da resposta ao tratamento da fluoxetina (146).

A FDA (*Food and Drug Administration*) sugere que os metabolizadores lentos do CYP2D6 que estejam a coadministrar inibidores do CYP2D6 devem usar com precaução substratos do CYP2D6, como é o caso da fluoxetina, uma vez que podem sentir efeitos adversos cardíacos, nomeadamente arritmias ou taquicardias (146).

- **CYP2C9**

Existe a possibilidade de que os genótipos do CYP2C9 estejam envolvidos no metabolismo da fluoxetina, contudo ainda não foram encontradas associações entre os genótipos e as variáveis em estudo, como rácios metabólicos e parâmetros farmacocinéticos (143). Contrariamente, Blazquez A *et al* (2012) referem que os portadores do alelo *1 deste citocromo apresentaram concentrações baixas de norfluoxetina e os portadores do alelo *2 apresentaram uma atividade enzimática do CYP2C9 reduzida. Os portadores do alelo *3 apresentaram maiores concentrações plasmáticas de norfluoxetina, o que conclui que este alelo era o que apresentava menor atividade (144).

- **CYP2C19**

Quanto ao CYP2C19, o alelo *2 foi associado a uma menor atividade enzimática, embora o alelo *3 também esteja presente no genótipo dos metabolizadores lentos. Particularizando para a etnicidade, foram descritos níveis baixos dos sintomas depressivos nos metabolizadores lentos caucasianos (144). Há também evidência que o CYP2C19 tenha um funcionamento mais relevante se o CYP2D6 perder a sua função (145).

- **ABCB1**

A literatura atualmente existente quanto à influência dos polimorfismos do gene ABCB1, que origina uma proteína importante da membrana celular, é muito limitada. O alelo rs2032582T deste gene parece estar relacionado com uma resposta aguda à fluoxetina e com uma probabilidade maior de tentativa de suicídio (148). O alelo G2677T foi

associado a uma melhoria clínica dos doentes após tratamento com a fluoxetina, com uma melhor resposta ao fármaco e redução dos sintomas depressivos (143).

- **SLC6A4**

Já o SLC6A4, um transportador de serotonina, tem um polimorfismo, 5-HTTLPR, que apresenta dois alelos diferentes, o *s* (*short*) e o *l* (*long*), sendo que o alelo *short* tem metade da atividade transcricional do *long*. Assim, os homocigotos para o alelo *short* têm, à partida, uma pior resposta ao tratamento com a fluoxetina. Blazquez A *et al* (2012) demonstraram também que, se nos doentes abaixo dos 25 anos, o genótipo fosse *s/s*, *s/l* ou *l/l*, não constituía um bom preditor do *outcome* da terapia com fluoxetina. O contrário observou-se nos doentes acima dos 25 anos, em que o genótipo *s/s* foi um preditor significativo de uma probabilidade menor de resposta terapêutica. Contudo, um estudo nas populações coreana e japonesa mostrou que os doentes coreanos homocigotos para o alelo *s* respondiam de forma mais satisfatória à fluoxetina do que os portadores do alelo *l* (144).

- **Populações Especiais**

Ainda no estudo de Blazquez A *et al* (2012), surge a única menção à administração de antidepressivos em crianças. No caso da fluoxetina, não foram observadas diferenças na sua absorção, distribuição ou excreção entre crianças e adultos. Não existem muitos dados referentes à influência dos polimorfismos dos citocromos nas crianças, pelo que os ajustes das doses devem continuar a realizar-se baseados na eficácia observada e na tolerabilidade ao fármaco (144).

2.2. Citalopram (N06AB04)

- **CYP2C19**

Os portadores de alelos *2 e *3 para o CYP2C19 apresentam uma maior concentração plasmática de citalopram e conseqüente acumulação, aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, sendo por isso preditivos de um mau metabolismo. Por sua vez, os portadores do alelo *17 apresentam uma menor concentração plasmática, apresentando assim uma baixa exposição ao fármaco e não conseguindo atingir níveis séricos de citalopram adequados com uma dose padrão. Tanto os metabolizadores lentos (portadores dos alelos *2 e *3), como os doentes que têm uma atividade desde citocromo

aumentada pela presença do alelo *17, apresentam uma probabilidade maior de experienciar a troca do citalopram para outro antidepressivo alternativo, ou até mesmo de falha terapêutica (147,149,151,154,156)

Os metabolizadores lentos apresentam um aumento distinto da AUC do citalopram e também do seu tempo de semivida, bem como uma diminuição da *clearance*. A AUC e a concentração máxima do metabolito principal do citalopram, o esmetilcitalopram, são mais baixos nestes doentes (156,157). Por sua vez, os valores do volume de distribuição do citalopram foram semelhantes entre os diferentes genótipos do CYP2C19 (157).

No entanto, Maruf AA *et al* (2019) contrariam estes resultados na medida em que defendem que os alelos *2 e *3 não apresentam efeito na concentração plasmática do citalopram nem dos seus metabolitos (esmetilcitalopram, didesmetilcitalopram, citalopram-N-óxido) e que também não foram associados a uma melhoria sintomática nem a reações adversas. Contudo, os metabolizadores lentos apresentam uma probabilidade maior de descontinuar o tratamento (148).

Os genótipos extremos do CYP2C19 – presença dos alelos *2, *3, *4 (diminuem a atividade do CYP2C19) ou *17 (aumenta a atividade) – foram os mais frequentemente observados nos casos de suicídio. O fenótipo de metabolizador lento foi o mais observado nos suicídios por meios não violentos entre o sexo feminino, enquanto que o fenótipo de metabolizador “ultrarrápido” (portador do alelo *17) foi mais observado nos suicídios também por meios não violentos entre o sexo masculino (150).

Não há evidência significativa da associação entre genótipos do CYP2C19 e tolerância ao fármaco entre diferentes grupos populacionais (nomeadamente hispânicos e negros) (151).

- **CYP2D6**

Os genótipos de *2, *3, *4, *5, *6, *41 e *2x2 do CYP2D6 não têm efeitos nas concentrações plasmáticas estacionárias do citalopram nem associação com a melhoria dos sintomas ou efeitos adversos (148).

Hu XX *et al* (2016) apresentaram resultados *in vitro* quanto a várias variantes não muito estudadas. Dezoito dessas variantes (*2, *10, *87, *88, *89, *90, *91, *93, *97, *98, R25Q, F164L, D336N, V342M, R344Q, R497C e R440C) apresentam diferenças significativas na *clearance* intrínseca do metabolito didesmetilcitalopram, o metabolito

principal do citalopram. Para o metabolito citalopram-N-óxido, a variante R440 aumenta a sua *clearance* em cerca de 138%, enquanto que as variantes *94 e E215K não apresentam diferenças (152).

Foram observados mais casos de suicídio por meios não violentos entre os metabolizadores lentos do sexo feminino (150).

- **CYP3A4**

Poderá existir uma potencial influência dos polimorfismos do CYP3A4, embora essa significância seja incerta, uma vez que os estudos não apresentam diferenças significativas na farmacocinética do citalopram (157).

- **Populações Especiais**

Aldrich SL *et al* (2019) demonstraram que, numa população com idades abaixo dos 19 anos, houve uma associação significativa entre os metabolizadores lentos e um ganho de peso no início do tratamento, um dos possíveis efeitos adversos. Esse ganho de peso também mostrou estar associado ao grupo populacional, na medida em que os negros aparentavam ter uma probabilidade maior de experienciar esse efeito à dose máxima – quanto maior a dose, maior a probabilidade de aumento de peso – e à medicação psicotrópica concomitante. Também há uma maior probabilidade destes metabolizadores experienciarem sintomas de ativação, como insónias, irritabilidade, hiperatividade e impulsividade (154).

2.3. Sertralina (N06AB06)

- **CYP2C19**

Os metabolizadores “ultrarrápidos”, portadores do alelo *17, apresentam um aumento ligeiro do metabolismo da sertralina e uma baixa exposição ao fármaco, o que pode aumentar a probabilidade de falha terapêutica. Apresentam também valores baixos de AUC, tempo de semivida e *clearance* quando comparados aos metabolizadores rápidos, o que pode explicar a baixa exposição ao fármaco, uma vez que as concentrações séricas deste são baixas (149,158). Bråten LS *et al* (2019) e Yuce-Artun N *et al* (2016) afirmam, contudo, que este alelo tem pouca probabilidade de ter impacto na resposta terapêutica ao tratamento com sertralina (159,160).

Por sua vez, os metabolizadores lentos apresentam também uma *clearance* diminuída, bem como um aumento da AUC e do tempo de semivida, levando a um aumento dos efeitos secundários através da superexposição à sertralina (149,159,161). Há também acumulação do fármaco, uma vez que os metabolizadores lentos não conseguem metabolizar a sertralina em desmetilsertralina, que é uma substância inativa. Pensa-se que esta acumulação possa ser a causa do aparecimento dos efeitos adversos gastrointestinais e dos relacionados com o SNC (161).

Por terem uma *clearance* diminuída, as concentrações séricas são superiores às dos metabolizadores rápidos, o que faz com que seja necessária uma dose diária de sertralina menor que a habitual, para um tratamento otimizado (159).

- **CYP2D6**

Saiz-Rodríguez M *et al* (2017) não encontraram uma associação significativa entre os polimorfismos do CYP2D6 e a farmacocinética da sertralina (158).

- **CYP2B6**

Todos os grupos portadores de alelos polimórficos que codificam para o CYP2B6 apresentavam concentrações mais altas da sertralina e mais baixas do seu metabolito (N-desmetilsertralina) quando comparados com o *wild type*, *1/*1 (160).

O rácio fármaco/metabolito foi mais baixo nas variantes *1/*6, *6/*6 e *6/*9, o que indica que a atividade do CYP2B6 é relativamente baixa nos portadores destes alelos. Na variante *9 não foram observados os efeitos da atividade do citocromo nas concentrações plasmáticas da sertralina e do seu metabolito, e a variante *6 foi a que apresentou uma atividade mais defeituosa, o que leva a menores níveis de expressão da enzima. A variante *6 é também a variante que mais contribui para a variabilidade interindividual no metabolismo da sertralina (160).

Os portadores do alelo t do SNP G516T do CYP2B6*6 poderão apresentar um maior risco de reações adversas ao fármaco uma vez que têm um metabolismo reduzido e com isso concentrações mais altas de sertralina (158).

- **Combinações de Genótipos**

Portadores do fenótipo de metabolizador intermédio do CYP2C19 e portadores de um ou dois alelos mutados do CYP2B6 revelaram ter uma AUC maior, assim como um tempo de semivida maior, embora estes dados não sejam relevantes para o CYP2B6 (158).

2.4. Fluvoxamina (N06AB08)

- **CYP2D6**

De acordo com Hicks JK *et al* (2015), não se observaram efeito dos metabolizadores ultrarrápidos para este citocromo. Por outro lado, os metabolizadores lentos apresentaram uma exposição maior ao fármaco, o que pode levar à ocorrência de efeitos secundários, tais como cefaleias, náuseas, insónias, entre outros acima mencionados (149). Também Suzuki Y *et al* (2011) afirmam que a associação entre o genótipo do CYP2D6 e a concentração plasmática da fluvoxamina não é consistente. Afirmam também que o efeito do genótipo do CYP2D6 na concentração plasmática do fármaco é dependente da dose, ou seja, o efeito do genótipo do CYP2D6 diminui quando a dose aumenta (162).

Já Zastrozhin MS *et al* (2018) mostraram que nos portadores do alelo *4, que origina o fenótipo de metabolizador intermédio, se observa uma eficácia reduzida e também um perfil de segurança inferior no tratamento com fluvoxamina. Isto deve-se a uma biotransformação e eliminação reduzidas, bem como à acumulação de fármaco nestes doentes, o que leva ao aparecimento de efeitos adversos dependentes da dose e também à redução da eficácia da terapêutica (163).

Foi também demonstrado que fumadores regulares, que consumam mais de vinte cigarros por dia, apresentaram concentrações mais baixas de fluvoxamina quando comparados com não fumadores. Contudo, este facto foi observado apenas em tratamentos com doses mais baixas de fluvoxamina (162).

- **CYP2C19**

A evidência da influência dos polimorfismos do CYP2C19 é muito fraca quanto ao metabolismo da fluvoxamina (164).

2.5. Escitalopram (N06AB10)

- **CYP2C19**

Tal como acontece no citalopram, os metabolizadores “ultrarrápidos” – portadores do alelo *17 – do CYP2C19 apresentam concentrações do fármaco mais baixas, o que leva a uma menor exposição a este, aumentando a probabilidade de falha terapêutica (149,164,165,168). Esta falha terapêutica pode ser explicada pelos baixos níveis séricos de escitalopram presentes nestes indivíduos, já que o facto de estes serem constantemente baixos causa ocupação insuficiente do recetor para o fármaco, levando a uma falta de resposta terapêutica (168).

Já os portadores de alelos mutados, que originam o fenótipo de metabolizador lento, apresentam altas concentrações do escitalopram e com isso um aumento do risco de reações adversas graves ao fármaco, como insónia, diarreia, sonolência, tonturas, obstipação, entre outros anteriormente mencionados. Isto pode levar à falha terapêutica pelo abandono da medicação devido, sobretudo, à intolerância aos vários efeitos secundários (149,164,165,168).

Huezo-Diaz P *et al* (2012) consideram, no entanto, que não há associação entre o CYP2C19 e a concentração do metabolito (S-demetilcitalopram), o que reflete a contribuição de outras enzimas do citocromo P450 no metabolismo do escitalopram (165). Já Ng C *et al* (2013) também não encontraram diferenças na redução dos sintomas depressivos entre os metabolizadores lentos, “ultrarrápidos” e rápidos (169).

Jukić MM *et al* (2017) demonstraram que, no grupo de referência para o CYP2C19 (portadores dos alelos *1/*1, com o fenótipo de metabolizador rápido), a percentagem de troca de fármacos antidepressivos num ano foi de 11,8%. Para os metabolizadores lentos e metabolizadores “ultrarrápidos”, a percentagem foi significativamente mais alta, e a troca foi, geralmente, para o fármaco venlafaxina (168).

- **CYP2D6**

Os metabolizadores lentos do CYP2D6 têm maior suscetibilidade aos efeitos adversos e menor resposta ao tratamento antidepressivo quando comparados com os metabolizadores rápidos, devido sobretudo às concentrações elevadas do fármaco. Por outro lado, atribui-se a falta de eficácia do escitalopram, nos metabolizadores ultrarrápidos, à concentração insuficiente de fármaco para produzir o efeito ideal, com as

doses padrão (166). Contudo, Tsai MH *et al* (2010) mostraram, num estudo com doentes depressivos taiwaneses, que quer a dose de tratamento do escitalopram, quer a sua concentração e metabolitos, não diferiram entre as combinações alélicas do CYP2D6. Os metabolizadores intermédios respondiam também mais rapidamente ao fármaco (167).

Existe, porém, uma mutação – a P34S – do alelo *10 do CYP2D6, que pode ser relevante no metabolismo do escitalopram. Esta mutação torna a atividade enzimática muito instável, tornando, teoricamente, o seu portador num metabolizador lento. Han KM *et al* (2013) afirmaram que a proporção de portadores do alelo S, homozigotos, a atingir a remissão da doença foi muito menor do que nos portadores do alelo P (homozigotos ou heterozigotos). Os homozigotos para o alelo S também mostraram responder menos à medicação do que os portadores do alelo P. Contudo, não foi observado impacto deste polimorfismo nos efeitos adversos provocados pelo escitalopram. Sugere-se então que os homozigotos para o alelo SS do polimorfismo CYP2D6P34S demonstrem pouca eficácia do tratamento. Neste estudo, não é claro se os homozigotos SS são metabolizadores lentos, intermédios ou ultrarrápidos (166).

- **CYP3A4**

Apesar de o CYP3A4 ser o citocromo mais abundante e de estar envolvido no metabolismo de muitos fármacos, os seus polimorfismos ocorrem em baixas frequências e não têm efeito no metabolismo dos antidepressivos (164).

- **SLC6A4**

Verificou-se que, no polimorfismo 5-HTTLPR do SLC6A4, a taxa de resposta ao escitalopram foi maior para os alelos *ll* (*long/long*), seguido dos alelos *ls* (*long/short*) e por fim dos *ss* (*short/short*). Assim, para cada alelo *long*, aumenta a probabilidade de resposta ao tratamento com escitalopram (169).

3. Outros antidepressivos

3.1. Trazodona (N06AX05)

- **CYP2D6**

No estudo de Saiz-Rodríguez M *et al* (2017), o CYP2D6 está relacionado com uma maior ocorrência de efeitos adversos: os metabolizadores lentos apresentam uma incidência baixa de tonturas, mas uma incidência maior de cefaleias e parestesia. Os indivíduos que experienciam efeitos adversos apresentam valores baixos de AUC e de tempo de semivida, e um valor mais alto da *clearance* (170).

Mihara K *et al* (1997) propuseram que os indivíduos heterozigotos para o *wild type*, ou seja, que fossem portadores de um alelo *1, e tivessem um alelo mutado, apresentassem atividade do CYP2D6 significativamente reduzida comparada com a atividade dos homozigotos *wild type*. Contudo, falharam ao tentar demonstrá-lo, uma vez que nem a concentração estacionária da trazodona, nem a do metabolito ativo apresentaram diferenças entre os grupos sem alelos mutados, heterozigotos para um alelo mutado, e homozigotos para um alelo mutado (171).

- **ABCB1**

Indivíduos com o genótipo T/T do ABCB1 apresentam baixos valores de AUC, de tempo de semivida e de concentração máxima, e valores da *clearance* altos. Estes resultados são o contrário do esperado, uma vez que era expetável a existência de níveis plasmáticos do fármaco maiores, sendo que este SNP apresenta baixa expressão duodenal do ABCB1. A incidência de efeitos adversos foi maior nos indivíduos portadores do alelo T, e todos os indivíduos com o genótipo T/T do estudo de Saiz-Rodríguez M *et al* (2017) demonstraram ter tonturas e prolongamento do QTc, o que pode ser explicado pela alta concentração do metabolito ativo, pois estes indivíduos apresentaram baixas concentrações de trazodona (170).

- **CYP3A4**

O polimorfismo CYP3A4*22 não apresentou efeitos na farmacocinética da trazodona. Também não foi possível avaliar um outro polimorfismo, o CYP3A4*20, uma vez que não foi encontrado nenhum portador deste SNP (170).

3.2. Mirtazapina (N06AX11)

- CYP2D6

No estudo de Zastrozhin MS *et al* (2019) foi realizada a genotipagem dos doentes para o marcador polimórfico 1846G>A do CYP2D6, que origina o alelo *4, formando o metabolizador intermédio. Observaram que os doentes portadores do genótipo GA apresentavam um aumento da ocorrência de efeitos adversos, o que mostra que os portadores de apenas um alelo A experienciam maiores efeitos adversos do que os portadores de dois alelos A. Contudo, a eficácia da terapia com mirtazapina foi maior em doentes com o genótipo GA do que naqueles com o genótipo GG (172).

Ao analisar o perfil de segurança da mirtazapina, assume-se então, que os portadores de um alelo A experienciem um maior risco de efeitos adversos. Isto relaciona-se, provavelmente, com a atividade reduzida do CYP2D6, que leva a uma biotransformação e eliminação reduzidas e, conseqüentemente, a uma acumulação do fármaco. Por outro lado, um aumento da atividade do citocromo, avaliado pelo aumento na taxa metabólica, relaciona-se com uma redução de eficácia da mirtazapina (172).

Hayashi Y *et al* (2015) observaram que os homozigotos do CYP2D6*10 apresentaram maiores concentrações plasmáticas do fármaco do que os doentes sem variação alélica. Contudo, comparado com outros antidepressivos mais recentes, este polimorfismo aparenta ter relativamente pouco efeito no metabolismo da mirtazapina (173).

Quanto aos metabolizadores rápidos e ultrarrápidos, não foram observadas diferenças nas concentrações plasmáticas dos metabolitos entre os dois grupos. Pensa-se que os metabolizadores ultrarrápidos têm um maior risco de experienciar falha terapêutica devido às concentrações da mirtazapina serem mais baixas do que o esperado, já que o CYP2D6 é responsável por cerca de 1/3 da biotransformação da mirtazapina. Contudo, existem estudos contraditórios quanto a esta hipótese (174).

Já Murphy GM Jr *et al* (2003) defendem que não há diferenças na severidade de efeitos adversos ou na frequência de descontinuação entre os grupos dos metabolizadores lentos ou intermédios e rápidos ou ultrarrápidos, nem na dose final atingida ou na *compliance* (175).

- **CYP1A2**

Os fumadores apresentaram uma concentração significativamente mais baixa da mirtazapina e do seu metabolito (N-desmetilmirtazapina), quando comparados com os não fumadores. Pensa-se que poderá ser devido à indução do CYP1A2 nos fumadores e à influência que este citocromo tem no metabolismo do fármaco (173).

O polimorfismo CYP1A2*1F teve influência no rácio entre os dois metabolitos da mirtazapina nos fumadores e no rácio fármaco/metabolito nos não fumadores (174).

- **CYP2B6**

Jaquenoud Sirot E *et al* (2012) demonstraram que as concentrações dos metabolitos da mirtazapina são significativamente mais altas na presença do polimorfismo *6/*6. Isto sugere que os portadores destes alelos apresentam um metabolismo aumentado, mas não se sabe ainda que via metabólica aumenta, se a hidroxilação ou a desmetilação (174).

3.3. Bupropiona (N06AX12)

- **CYP2B6**

A *clearance* da bupropiona entre os portadores dos alelos *1, *2 e *5 não diferiu. Nos portadores do alelo *4, a *clearance* foi maior quando comparada com a do alelo *1. Já nos portadores do alelo *6, a *clearance* foi mais baixa do que a do *4 (176). O alelo *6 foi a variante mais comumente encontrada, originando uma menor expressão do mRNA do CYP2B6, embora não seja estaticamente significativa, como se observa em vários estudos (177,178,180,181).

Também Benowitz NL *et al* (2013) mostraram que a concentração máxima, a estacionária e a AUC do metabolito da bupropiona, a hidroxibupropiona obtiveram valores mais baixos nos doentes com pelo menos um alelo com função reduzida (*6 ou *18) (178).

Observou-se que os doentes que tinham tomado fármacos indutores do CYP2B6 apresentaram maior mRNA do citocromo e com isso maiores valores da proteína em si, e também valores mais altos da hidroxilação da bupropiona. Isto sugere que o CYP2B6 é a enzima mais envolvida no metabolismo deste fármaco (180).

Quanto a fatores influentes, sobretudo relacionados com o sexo ou com o grupo populacional, foram observadas diferenças na concentração de bupropiona entre as

mulheres hispânicas e as mulheres caucasianas e americanas afrodescendentes. O primeiro grupo apresentava concentrações do fármaco muito menores. Contudo, estas diferenças não são estatisticamente significativas (179).

- **CYP2D6**

Os genótipos deste citocromo não apresentaram diferenças na *clearance* da bupropiona. Por sua vez, os metabolizadores lentos apresentaram uma maior AUC do que os metabolizadores rápidos (175).

- **CYP2C19**

Os genótipos deste citocromo não apresentaram diferenças na *clearance* da bupropiona. Já quanto à AUC, os metabolizadores lentos apresentaram menores valores desta quando comparados com os metabolizadores rápidos (175).

Um estudo demonstrou que um doente, portador do alelo *17 – responsável pelo aumento da atividade do citocromo – apresentou baixas concentrações séricas do bupropiona e do seu metabolito, hidroxibupropiona, resultando numa resposta insuficiente (182).

- **CYP2C9**

Os genótipos do citocromo CYP2C9 não apresentaram diferenças na *clearance* da bupropiona (175).

3.4. Venlafaxina (N06AX16)

- **CYP2D6**

Zhan YY *et al* (2015) descreveram a existência de cerca de 24 variantes alélicas do CYP2D6, 22 das quais poderão diminuir significativamente a atividade metabólica do citocromo. Doze dessas variantes (*87, *88, *91, *95, *97, R25Q, F219S, V327M, D336N, R344Q e R497C) exibiram valores de *clearance* iguais ao alelo *2, que representa sensivelmente 70% da redução da *clearance* da venlafaxina (187). A concentração da venlafaxina foi significativamente mais alta nos doentes com o genótipo *1/*4 ou *4/*4 do que naqueles com dois alelos *1. O contrário foi observado com a concentração do metabolito mais baixa nestes doentes. Foi também observada uma tendência de maior incidência de efeitos adversos, como por exemplo *rash*, prurido ou

função sexual comprometida (183). Shams ME *et al* (2006) demonstraram que doentes homocigotos para o alelo *6 (*6/*6) apresentavam maior comprometimento da atividade metabólica (184). Portadores de pelo menos um alelo *41 apresentaram uma média do rácio metabólico significativamente mais baixa e também uma atividade baixa do citocromo (194).

Os metabolizadores lentos apresentaram um rácio venlafaxina/O-desmetilvenlafaxina menor e com isso níveis plasmáticos do fármaco mais altos do que o esperado, levando à sua acumulação, o que tem sido associado a maiores taxas de efeitos adversos, como por exemplo a cardiotoxicidade, náuseas, vômitos ou diarreia (146,164,184,186,188,191,193,195,196).

Os metabolizadores lentos que apresentam dois alelos mutantes demonstraram ter o rácio fármaco/metabolito mais baixo, e consequentemente, concentração de O-desmetilvenlafaxina mais baixa. A concentração sérica da venlafaxina foi, como seria de esperar, mais alta do que o observado no grupo portador do *wild type*, *1/*1 (fenótipo de metabolizador rápido) (184).

McAlpine DE *et al* (2007) observaram que os doentes que possuam pelo menos um alelo mutado do gene CYP2D6 poderão tolerar melhor a venlafaxina se o tratamento for iniciado com a dose mínima possível, sublinhando a importância de o doente suspender qualquer medicação que inibisse a atividade do CYP2D6 (185).

Os metabolizadores ultrarrápidos contêm uma duplicação do gene funcional, aumentando a função metabólica do CYP2D6 e apresentando um rácio metabólico maior, assim como uma concentração sérica de venlafaxina menor (184,189,191). Estes metabolizadores apresentam também taxas de remissão mais elevadas. Pode então assumir-se que, quanto maior o nível de metabolismo (metabolizador lento < intermédio/rápido < ultrarrápido), maior a probabilidade da remissão da doença (192). O contrário é assumido por Taranu A *et al* (2017), que descreveram uma melhoria reduzida da depressão nos metabolizadores ultrarrápidos e até pior resposta ao tratamento (193).

Ainda, Taranu A *et al* (2017) consideraram também que, caso se observe uma ligeira melhoria nos metabolizadores ultrarrápidos, esta pode ser explicada pela disposição estéreo-seletiva nos humanos. O CYP2D6 catalisa ambos os enantiómeros, mas apresenta uma seletividade estérea para o (R) enantiómero. Observaram ainda que a *clearance* da venlafaxina foi maior neste enantiómero nos metabolizadores lentos e maior no

enantiómero (S) nos metabolizadores normais/rápidos (193). Estudos *in vitro* mostraram ainda que (S)-VEN inibe a recaptação da noradrenalina e serotonina, enquanto (R)-VEN apenas inibe a recaptação de serotonina (193).

O genótipo do CYP2D6 não foi associado a um nível mais elevado de sintomas depressivos, nem a um aumento ou início de hipertensão ou hipotensão (183).

- **CYP2C19**

Não foram encontradas diferenças na redução dos sintomas depressivos nos metabolizadores lentos, “ultrarrápidos” e rápidos (169,193). Os polimorfismos do CYP2C19 não parecem estar associados com as concentrações do metabolito da venlafaxina (188), enquanto outros consideram que estes podem ter um impacto considerável no metabolismo da venlafaxina (195). Montané Jaime LK *et al* (2017) afirmam até que o genótipo *17/*17, que prevê uma atividade aumentada do CYP2C19, apresentava um rácio metabólico semelhante ao do genótipo de metabolizador lento (190).

Karlsson L *et al* (2014) descreveu que existe estereoseletividade metabólica, em que o CYP2C19 favorece a formação do S-enantiómero (191).

- **SLC6A4**

Quanto ao SLC6A4, o seu polimorfismo 5-HTTLPR poderia ser um bom biomarcador. Ng C *et al* (2013) reportaram que, para a venlafaxina, não foram observadas diferenças na melhoria dos sintomas nos portadores de alelo *l/l*, *s/l* ou *s/s* (169). Contudo, Suwała J *et al* (2019) afirmaram que os doentes caucasianos com o genótipo *l/l* apresentaram piores resultados farmacoterapêuticos no tratamento com a venlafaxina, e sugeriram que os homocigotos para estes alelos precisassem de uma maior concentração sérica de venlafaxina para atingir a remissão da doença. Apresentaram ainda outra hipótese, que sugeriu que o genótipo não-*s/s* se encontrava associado a uma melhor resposta à venlafaxina, nomeadamente na quarta semana de tratamento (195).

Doentes com a combinação T182C C/C (um polimorfismo do SLC6A4) e 5-HTTLPR *s/s* apresentaram menos sintomas depressivos em comparação com os doentes que eram portadores do alelo T e do alelo *l*, respetivamente (192).

Doentes com a combinação de metabolizador ultrarrápido para o CYP2D6 e genótipo // para o 5-HTTLPR apresentaram uma maior taxa de remissão da depressão (195).

- **Transportador de norepinefrina (NET)**

O transportador de norepinefrina (NET), codificado pelo gene SLC6A2, apresenta variações genéticas que estão relacionadas com a depressão e com o risco de suicídio nos doentes. Os homozigotos C/C para a variante rs2242446 apresentaram maior probabilidade de atingir a remissão, maiores alterações na sintomatologia da doença e menor tempo de remissão do que os homozigotos T/T ou heterozigotos C/T. Os portadores de C/C necessitariam também de doses mais baixas de venlafaxina no fim do tratamento (195).

- **Catecol o-metiltransferase (COMT)**

A COMT apresenta um polimorfismo que poderia também ser um bom biomarcador, contudo os estudos quanto a este apresentam resultados contraditórios. O polimorfismo é o rs4680 e resulta numa mutação em que a valina é alterada para metionina. Uma das hipóteses é a de que os portadores de val/val apresentam um maior risco de pior resposta ao tratamento com venlafaxina, enquanto que outra hipótese demonstra que o genótipo val/val está associado a um melhor *outcome* deste tratamento, do que o genótipo met/met. Há ainda estudos que defendem que não há associação entre os polimorfismos e a resposta ao tratamento (195).

- **ABCB1**

O genótipo T/T do polimorfismo rs1045642 do ABCB1 está associado a uma melhor remissão da doença durante o tratamento com a venlafaxina, quando comparado com o genótipo C/C. Para outro polimorfismo, o rs10245483, os homozigotos T/T apresentam uma melhor resposta terapêutica e uma menor incidência de efeitos adversos. Não se verificou, contudo, uma correlação entre os polimorfismos do ABCB1 e a concentração sérica da venlafaxina (195).

- **CYP3A4**

Foi sugerido que o CYP3A4 pudesse ter influência na toxicidade da venlafaxina, mas as circunstâncias de quando é que esta via metabólica menor se torna clinicamente relevante

continuam incertas (190). Não há por isso muitos dados que apoiem a hipótese de que os polimorfismos deste citocromo afetem o metabolismo (195).

3.5. Duloxetina (N06AX21)

- **CYP1A2**

A atividade do CYP1A2 é menor nas mulheres, o que tem impacto no metabolismo do fármaco. Assim, verifica-se que as mulheres apresentam uma concentração sistêmica de duloxetina maior (197).

A atividade do CYP1A2 é induzida pelo tabaco, pelo que se confirma uma menor concentração plasmática nos fumadores, quando comparados com os não fumadores (197).

O efeito combinado destes dois fatores reflete-se nas concentrações do fármaco, que são 57% mais baixas nos homens fumadores do que nas mulheres não fumadoras. Contudo, não é aconselhado diferenciar as recomendações de dosagem, baseando-se puramente nestes dois fatores (197).

- **CYP2D6**

Não há dados consensuais acerca da influência dos polimorfismos do CYP2D6 no metabolismo da duloxetina, pelo que a exposição ao fármaco não pode ser predita pelo metabolismo pelo CYP2D6 (197).

3.6. Agomelatina (N06AX22)

- **CYP1A2**

A agomelatina é maioritariamente metabolizada pelo CYP1A2. Os polimorfismos deste citocromo devem-se a fatores ambientais, alterando a sua farmacocinética e aumentando a sua variabilidade (164,198).

O polimorfismo mais vezes descrito foi o CYP1A2*1C, que tem sido associado a uma redução da atividade da enzima, originando assim o fenótipo de metabolizador lento ou intermédio. Os portadores deste alelo apresentaram valores de *clearance* mais baixos e, conseqüentemente, acumularam concentrações mais altas de agomelatina (198).

Outros polimorfismos, como o *1F ou *1B, têm sido associados a uma concentração plasmática de agomelatina mais baixa e originam o fenótipo de metabolizador ultrarrápido. Os portadores deste alelo apresentaram valores de *clearance* mais altos e baixas concentrações de agomelatina (198).

Pode colocar-se a hipótese de que o fenótipo de metabolizador lento/intermédio apresentaria uma melhor resposta ao tratamento com agomelatina devido às concentrações plasmáticas altas, embora tivesse maior risco da ocorrência de efeitos adversos. Por sua vez, o fenótipo de metabolizador ultrarrápido apresentaria uma resposta pior ao tratamento, como consequência da *clearance* alta de agomelatina (198).

- **CYP2C19**

Neste estudo, os metabolizadores lentos ou intermédios caucasianos do CYP2C19 exibiram valores de *clearance* da agomelatina menores, quando comparados com os metabolizadores rápidos, dado que têm uma atividade enzimática menor. Este facto leva a que a concentração plasmática do fármaco aumente (198).

- **ABCB1**

Este estudo mostra que os polimorfismos C3435T e G2677T/A do ABCB1 têm influência no tempo para atingir a concentração máxima (T_{max}) nos indivíduos caucasianos (198).

O polimorfismo G2677T/A foi o mais relevante, uma vez que os portadores de A/A ou A/T mostraram maior valores de T_{max} . Já a influência do polimorfismo C3435T tem sido amplamente estudada, mas apresenta resultados contraditórios. Não obstante, os portadores do genótipo A/A ou A/T mostraram valores de T_{max} maior, o que poderá significar que este polimorfismo aumenta a atividade do ABCB1, uma vez que estes portadores apresentam concentrações plasmáticas do fármaco menores, daí que demore mais tempo até atingir a concentração plasmática máxima (198).

Em seguida apresentam-se os fármacos, que embora não contendo informação farmacogenómica nos seus RCM, foram indiretamente identificados ao aplicar as expressões de pesquisa ([Tabela 3.1](#)).

4. Amitriptilina (N06AA09)

Foram descritos dois possíveis biomarcadores farmacogenômicos em três dos estudos obtidos na RSL com as expressões de pesquisa referentes à **clomipramina** e ao **escitalopram** ([Tabela 3.1](#)). São eles: o CYP2C19 e o CYP2D6.

- **CYP2C19**

Sendo a amitriptilina extensivamente metabolizada pelo CYP2C19, os polimorfismos deste irão ter influência no modo como é metabolizado (164).

Quanto aos alelos *2 e *3, as concentrações séricas do fármaco e o rácio metabólico apresentaram um valor mais alto quando comparado com o *wild type* (*1/*1), o que poderá levar a uma acumulação deste, originando uma maior probabilidade de ocorrência de efeitos secundários (164).

Já os portadores do alelo *17 – que aumenta a atividade do citocromo – estão associados a uma maior concentração do metabolito, a nortriptilina, com conseqüente diminuição do rácio metabólico, o que aumenta a incidência dos efeitos adversos da amitriptilina, originando uma maior proporção de doentes com níveis séricos do fármaco abaixo do intervalo terapêutico (137).

- **CYP2D6**

Os alelos não funcionais do CYP2D6 foram associados a uma maior proporção de doentes com níveis séricos de nortriptilina acima do intervalo terapêutico (137).

Os metabolizadores ultrarrápidos têm uma maior probabilidade de falha terapêutica devido às concentrações plasmáticas subterapêuticas. Contudo, se forem administradas doses mais altas do fármaco, haverá, conseqüentemente, uma concentração mais alta de nortriptilina, o que poderá aumentar o risco de cardiotoxicidade. Por outro lado, os metabolizadores lentos terão uma probabilidade maior de sofrer efeitos adversos dadas as concentrações elevadas de amitriptilina (137).

5. Paroxetina (N06AB05)

Foram encontradas duas menções a um possível biomarcador da paroxetina – o CYP2D6 – em dois estudos encontrados com a expressão de pesquisa da **mirtazapina** e do **citalopram** ([Tabela 3.1](#)).

- **CYP2D6**

De acordo com o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), os metabolizadores ultrarrápidos apresentam uma baixa concentração plasmática do fármaco quando comparada com os metabolizadores rápidos, o que aumenta o risco de falha terapêutica (149). Além disso, há uma alta concentração de metabolito inativo, o que ajuda à falha terapêutica por falta de resposta (146).

Por sua vez, os metabolizadores lentos apresentam uma maior exposição ao fármaco, o que pode levar à ocorrência de efeitos adversos, uma vez que apresentam uma maior concentração plasmática do fármaco quando comparados com o fenótipo dos metabolizadores rápidos (146,149).

B. Limitações

No decorrer deste trabalho, o qual se dividiu em duas fases metodológicas, foram identificadas algumas limitações.

Na primeira, a pesquisa nos RCM, alguns fármacos não tinham o seu RCM disponível na base de dados Infomed, tornando o processo de obtenção mais difícil. Nestes casos, recorreu-se ao *site* da EMA para conseguir obter aqueles que faltavam. Além disso, existe a probabilidade de alguns RCM de antidepressivos com AIM em Portugal não terem sido obtidos e analisados devido ao período temporal entre a obtenção dos RCM para estudo (maio de 2019) e a apresentação dos resultados (2020 e 2021). Na mesma linha, os RCM obtidos poderão já ter sido atualizados com nova informação, não tendo esta sido analisada.

No que se refere à RSL, a grande dificuldade foi encontrar estudos através da aplicação das expressões de pesquisa, sobretudo no caso concreto de alguns fármacos, como a

maprotilina, a **moclobemida**, a **reboxetina** e a **vortioxetina**, para as quais não foi obtido nenhum registo bibliográfico ([Tabela 3.1](#)), pelo que não foi possível conseguir informação acerca dos seus potenciais biomarcadores. Por outro lado, fármacos como o **citalopram** ou a **venlafaxina** apresentaram muitos resultados, tornando-se complexo filtrar a informação, bem como classificar a sua relevância.

Foram ainda identificados possíveis viés, nomeadamente o de publicação e o de seleção.

O viés de publicação é, geralmente, um dos problemas das RSL. Os estudos com resultados positivos (como, por exemplo, os que apresentem a eficácia de um tratamento) têm uma probabilidade maior de serem publicados, o que pode distorcer as conclusões das RSL (134). Na RSL realizada, a maioria dos estudos encontrados apresentaram apenas resultados positivos e com conclusões favoráveis, o que pode ter influenciado as conclusões retiradas, sobretudo em termos de segurança.

Uma vez que foram somente selecionados registos na língua portuguesa e inglesa, pode ter sido induzido um viés de seleção diretamente relacionado com este facto, já que existe a probabilidade de haver estudos com resultados igualmente relevantes noutras línguas não dominadas pelos investigadores.

C. Considerações Finais

No *subcapítulo 1* apresenta-se a conclusão relativa aos dados recolhidos e informação obtida, efetuando uma análise dos fármacos e respetiva informação farmacogenómica retirada dos estudos. No *subcapítulo 2* serão descritas as recomendações baseadas na evidência obtida.

De acordo com os dados anteriormente discutidos, os citocromos mais comumente envolvidos no metabolismo dos antidepressivos são o CYP2D6 e o CYP2C19. Isso faz com que os seus polimorfismos sejam especialmente relevantes, uma vez que irão ter um maior peso na alteração da farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos diversos antidepressivos. Alguns dos antidepressivos mais prescritos já têm *guidelines* para a genotipagem do CYP2C19 e do CYP2D6. Ainda assim, estima-se que 1 em cada 4 doentes tome um antidepressivo que não é o mais recomendado, quando baseado no seu

genótipo para o CYP2C19 e para o CYP2D6, o que leva a uma maior probabilidade de trocar de medicação ou até abandono da terapêutica antidepressiva (141). Além disso, há que ter em consideração outros citocromos que também possam ter uma maior influência no metabolismo dos fármacos.

Dadas as diferenças na variabilidade de concentrações entre os metabolizadores lentos e ultrarrápidos, será mais indicado escolher a dose do fármaco de acordo com o genótipo individual de cada doente, de modo a reduzir a probabilidade de abandono devido aos efeitos adversos ou à falta de eficácia. Assim, seria útil genotipar tanto o CYP2C19 como o CYP2D6 (165). Além de uma possível genotipagem dos citocromos, é também importante efetuar a monitorização dos doentes nos casos em que há falta da resposta à medicação e ocorrência de efeitos adversos (137). Esta monitorização pode também ser utilizada para apoiar decisões como alterar a dosagem do fármaco, em especial nos doentes com danos renais ou hepáticos e doentes polimedicados (168,182).

Sendo que os polimorfismos do CYP2C19 desempenham um papel importante nas vias metabólicas, como é o caso da N-demetilação do **citalopram** *in vivo* (156), da desmetilação da **sertralina** ou do **escitalopram**, estes têm uma maior probabilidade de serem um dos maiores causadores de diferenças interindividuais nos níveis plasmáticos do fármaco (161,168). Estes polimorfismos levam a que os metabolizadores “ultrarrápidos”, rápidos e lentos apresentem diferenças significativas na disposição do fármaco e conseqüentemente falta de eficácia e ocorrência de reações adversas, pelo que estes doentes iriam beneficiar mais da individualização da dose destes medicamentos baseada no genótipo do CYP2C19 (156,168).

Quanto ao CYP2D6, é um gene complexo e de difícil genotipagem, devido sobretudo ao grande número de variantes e à presença, não só, de deleção, duplicação e multiplicação de genes, mas também de pseudogenes. Esta complexidade torna difícil a correta determinação do genótipo do CYP2D6 (196), que muitas vezes não tem em consideração as novas variantes. Contudo, pode concluir-se que os metabolizadores ultrarrápidos para este citocromo apresentaram uma pior resposta ao antidepressivos em geral, enquanto que os metabolizadores lentos revelaram uma maior incidência de efeitos adversos (146).

Particularizando para os fármacos com evidência suficiente para o CYP2D6, os dados atualmente disponíveis mostram que os polimorfismos deste citocromo podem piorar a eficácia e o perfil de segurança da **fluvoxamina**, e que dever-se-ia ter em consideração

estes polimorfismos aquando da sua prescrição, de modo a reduzir o risco de efeitos indesejáveis. Assim, este citocromo, por si só, poderia ser um biomarcador útil na predição de resposta a este fármaco (163). Quanto à **mirtazapina**, foi estudado o impacto dos polimorfismos do CYP2D6 nos doentes fumadores e não fumadores, e concluiu-se que a presença do alelo *10 e o tabagismo têm um impacto significativo no metabolismo deste fármaco. O rácio fármaco/metabolito foi maior nos doentes não fumadores, e os doentes do sexo feminino apresentaram níveis plasmáticos mais altos tanto do fármaco como do seu metabolito (173,174). Contudo são necessários mais estudos que suportem a hipótese de que o CYP2D6 poderá ser um bom biomarcador preditivo. Os polimorfismos deste citocromo desempenham também um papel importante no metabolismo da **venlafaxina**, uma vez que os doentes com alelos mutados estão mais propensos a experienciar efeitos adversos (195). A genotipagem do CYP2D6 antes da administração da **venlafaxina** permitiria, muito provavelmente, prevenir o uso de medicação desnecessária por, pelo menos, seis semanas (186).

Os testes dos génotipos do CYP2D6 e do CYP2C19 poderão oferecer benefícios ao identificar os doentes que apresentem maior risco de experienciar efeitos adversos e/ou falha terapêutica por não adesão à medicação, embora precisem de ser mais sofisticados de modo a que consigam fornecer predições mais acertadas quanto ao tratamento com diversos antidepressivos, como o **citalopram**, o **escitalopram** e a **amitriptilina** (138,149,151,168). Além disso, a análise farmacogenómica dos doentes deveria ser considerada, principalmente nos doentes com pensamentos suicidas e/ou se o fenótipo for o de metabolizador lento ou ultrarrápido, tanto para o CYP2C19 como para o CYP2D6 (150,168).

Os polimorfismos de outros citocromos envolvidos no metabolismo também poderão ser importantes como possíveis biomarcadores de predição da efetividade e segurança. É o caso da variante *6 do CYP2B6, cujos portadores homocigotos apresentaram melhor resposta clínica à **mirtazapina** (174). Contudo, não existe evidência suficiente que explique o ajuste de dose nestes casos, pelo que este citocromo não será um bom biomarcador (175). No caso da **bupropiona**, a variabilidade interindividual do CYP2B6 não foi associada a variações genéticas neste citocromo, nem a diferenças no género ou nos variados grupos populacionais (177,179). Duas variantes, *6 e *18, estão associadas a concentrações reduzidas do metabolito da **bupropiona** (hidroxibupropiona) no estado estacionário, sem efeitos nas concentrações do fármaco em si (178). É também o caso do

CYP1A2, envolvido no metabolismo da **agomelatina**. Teoricamente, o fenótipo de metabolizador lento/intermédio apresentaria uma melhor resposta ao tratamento com agomelatina devido às concentrações plasmáticas altas, embora tivesse maior risco da ocorrência de efeitos adversos. Por sua vez, o fenótipo de metabolizador ultrarrápido apresentaria uma resposta pior ao tratamento, como consequência da *clearance* alta de agomelatina (197).

Ainda assim, há falta de evidência quanto à influência dos polimorfismos de outras enzimas e consequente utilidade como biomarcador. Este é o caso dos polimorfismos do CYP2C9, do ABCB1 e do SLC6A4, envolvidos no metabolismo da **fluoxetina**, sendo que é necessária mais investigação para que os dados obtidos tenham um significado estatístico relevante, de modo a serem incluídos nos testes de genotipagem e poderem constituir bons preditores de resposta a este fármaco (143,144). É também o caso dos portadores do alelo *6 do CYP2B6, envolvido no metabolismo da **sertralina**, que aparenta uma melhoria nos *outcomes* apesar do alto risco de reações adversas, precisando por isso de mais estudos que consigam comprovar a utilidade deste citocromo como biomarcador preditivo (160). É ainda o caso da presença do alelo *17 do CYP2C19, no caso da **bupropiona**, que origina uma maior atividade do citocromo e pode explicar a razão das concentrações séricas do fármaco e do seu metabolito serem tão baixas (182), no entanto são necessários mais estudos que comprovem a utilidade deste citocromo como bom biomarcador. No caso da **agomelatina**, o CYP2C19 e o CYP2C9 desempenham um papel minoritário no metabolismo deste fármaco, pelo que é necessária mais pesquisa para confirmar se existe ou não associação entre os polimorfismos deste dois citocromos e a farmacocinética da **agomelatina**. Quanto ao ABCB1, são necessários mais estudos com significado estatístico para se conseguir determinar a relevância clínica dos polimorfismos deste no tratamento com o fármaco (197).

Existem também situações em que os resultados são contraditórios, como é o caso da **trazodona**. Os polimorfismos no ABCB1 influenciam os parâmetros farmacocinéticos, como se observa nos portadores do genótipo T/T, que apresentam menor concentração do fármaco e uma maior *clearance* deste. Estes polimorfismos do ABCB1 e do CYP2D6 estão associados a um prolongamento do QTC e maior incidência de tonturas, respetivamente (170). Por outro lado, Mihara K *et al* (1997) consideram que o CYP2D6 não consegue prever as concentrações estacionárias da trazodona ou do metabolito (171). Pode então concluir-se que não existe evidência suficiente em como o ABCB1 e o

CYP2D6 poderiam ser bons indicadores de segurança e efetividade deste fármaco, pelo que não seria útil a genotipagem dos mesmos.

A integração dos biomarcadores farmacogenómicos na prática clínica também teria benefícios para as populações especiais, como as crianças ou os idosos. Contudo, muitas das associações genes-antidepressivos com evidência moderada a forte na população adulta e idosa tem pouca evidência em crianças (148). Sabe-se que o CYP2D6 está suficientemente maturado nas crianças e os resultados quanto a este citocromo podem ser extrapolados para este grupo. No entanto, a atividade do CYP2C19 está aumentada nas crianças em comparação com os adultos, pelo que não se conseguem ter certezas quanto à influência dos seus polimorfismos no metabolismo dos antidepressivos nas crianças (149). Assim, a escolha e ajustes de dose do fármaco mais indicado para a criança passa por várias tentativas e monitorizações consecutivas, de modo a detetar efeitos adversos ou de intolerância ao fármaco (144).

Quanto à população idosa, a farmacogenómica poderá ser uma ferramenta importante para prever a tolerabilidade à medicação nestes doentes. Estes doentes apresentam, usualmente, doenças relacionadas com a idade, polimedicação e uma redução da capacidade hepática, que reduz também a atividade dos citocromos, pelo que será útil incluir-se estes testes de genotipagem os doentes mais velhos (165). A aplicação clínica da farmacogenómica nos idosos, sobretudo com o objetivo de analisar o efeito da medicação dependente do CYP2D6 poderá ainda ajudar a reduzir a incidência de efeitos adversos, especialmente naqueles que já apresentam risco elevado, devido ao comprometimento da função renal ou cardíaca (183).

De notar que é necessário considerar potenciais interações medicamentosas que possam ter impacto nos níveis séricos do fármaco/metabolito, como é o caso da clomipramina/N-demetilclomipramina. Certos fármacos podem induzir ou inibir as enzimas envolvidas no metabolismo da **clomipramina** e assim alterar as suas concentrações plasmáticas (141).

Todavia, há autores que consideram que o genótipo do CYP2C19 e do CYP2D6 não pode ser usado para prever a resposta ao tratamento farmacológico com antidepressivos, nem que tenha existido uma relação clara entre as concentrações séricas destes fármacos e as diferenças na resposta ao tratamento (153).

Em suma, os testes dos genótipos do CYP2D6 e CYP2C19 – as principais enzimas envolvidas no metabolismo dos antidepressivos – poderão providenciar benefícios ao

identificar doentes que apresentem maior risco de experienciar efeitos adversos ou de falha terapêutica. Os resultados também dependem de outros fatores, como fenómenos epigenéticos, dieta, comorbilidades, polimedicação e adesão à terapêutica. Outra limitação da utilização da genotipagem é o risco de má interpretação de resultado, uma vez que variantes raras ou novas não são geralmente estudadas nem incluídas nos estudos de genotipagem, por não haver evidência suficiente (149,151). No caso da **venlafaxina**, já se encontram descritas algumas novas variantes, as quais podem ter efeito no metabolismo do fármaco, como o CYP2D6*35 (194). Contudo, continuam a ser necessários mais estudos farmacogenómicos, sendo que estes deveriam incluir uma população tratada apenas com um fármaco e tendo em consideração as diferenças étnicas, usando metodologias diferentes (195).

Por fim, é importante referir a evidência dos estudos incluídos na RSL e o seu grau de recomendação. A maioria dos registos incluídos têm um grau de evidência 2B, o que, clinicamente, significa que as recomendações/conclusões suportadas pela evidência são, muito provavelmente, de confiança e válidas e devem ser interpretadas de forma objetiva. Existe também um grande número de estudos com um grau de evidência 4C, cujos resultados poderão ser de confiança e válidos (199). Quanto à base de dados, os resultados obtidos sugerem que os conteúdos descritos são meramente informativos, pelo que não resultam em nenhuma recomendação concreta.

1. Recomendações

As recomendações para a utilização dos fármacos antidepressivos continuam muito gerais, e a seguir as *guidelines* universais. A inclusão de informação farmacogenómica na prática clínica ainda é uma prática pouco recorrente, embora já existam algumas recomendações de *screening* de certos alelos antes do início da terapêutica antidepressiva e de reduções de doses na presença de certos fenótipos.

Alguns autores defendem que não há necessidade de efetuar o *screening* para o alelo *17 do CYP2C19, que confere uma atividade aumentada à enzima, mesmo que este seja capaz de providenciar uma explicação quanto a níveis séricos da clomipramina mais baixos do que o esperado (137). Outros defendem que é benéfico identificar os doentes que apresentam um risco maior de experienciar efeitos adversos ou falha terapêutica, e ainda realizar um ajuste de doses ou optar pela escolha de outro fármaco (200). Certos autores

defendem ainda que seria benéfico genotipar apenas um dos citocromos, como é o caso do CYP2D6, nos casos em que há intolerância aos fármacos (140).

Em geral, a FDA sugere que os metabolizadores lentos do CYP2D6 e que estejam a coadministrar inibidores do CYP2D6 devem usar com precaução estes fármacos uma vez que podem ter efeitos secundários a nível cardíaco e até induzir cardiotoxicidade (146).

Particularizando para os fármacos, foram encontradas recomendações de alteração de doses e/ou de fármaco para apenas cinco fármacos: **citalopram, sertralina, venlafaxina, duloxetina e amitriptilina**.

Para o **citalopram**, a dose recomendada para um fenótipo de metabolizador lento do CYP2C19 é de 20mg/dia, metade da dose normalmente aconselhada (147). Já para os metabolizadores “ultrarrápidos” (portadores do alelo *17) poderá ser necessária uma dose de 1,5 vezes a normal para atingir concentrações séricas adequadas do fármaco (155).

Para a **sertralina**, é aconselhada a alteração do fármaco para um não metabolizado pelo CYP2C19, nomeadamente nos casos em que o doente tem o fenótipo de “ultrarrápido” para este citocromo, pois o doente poderá não atingir as doses adequadas de **sertralina** e assim aumentar o risco de falha terapêutica (158). Por outro lado, para os doentes com o fenótipo de metabolizador lento para o CYP2C19 será necessária uma diminuição da dose do fármaco (161).

Para a **venlafaxina**, as práticas recomendadas são genotipar o CYP2D6 e monitorizar o fármaco, especialmente nos grupos de doentes que não respondem à medicação ou que experienciem mais efeitos adversos (195). Devia também ser efetuado o ajuste da dose deste fármaco ou a seleção de um antidepressivo alternativo – não substrato do CYP2D6 – especialmente nos metabolizadores lentos que sejam afetados pelos efeitos adversos induzidos pelo fármaco (184). Wijnen PA *et al* (2009) consideram ainda que o aumento da dose nos doentes que não respondem à medicação não é opção, uma vez que o metabolito ativo não irá ser formado devido ao metabolismo inapropriado da **venlafaxina**. Além disso, expõe também o doente a um risco aumentado de efeitos adversos devido à diminuição da *clearance*, à incapacidade de metabolizar o fármaco ou a interações medicamentosas (186,189,190). De notar que a ocorrência de uma reação adversa a este fármaco pode indicar o fenótipo de metabolizador lento, pelo que deve ser logo adotada a estratégia de diminuição da dose, minimizar o uso de outros fármacos

dependentes do metabolismo pelo CYP2D6 e considerar a genotipagem nesses doentes (185).

No caso da **duloxetina**, apesar de não existirem dados suficientes sobre a influência dos polimorfismos do CYP2D6 e do CYP1A2, não há necessidade, para já, de incluir testes de genotipagem aquando do início da terapêutica. Alguns clínicos defendem, no entanto, que a sua monitorização pode ser indicada de modo a maximizar os efeitos terapêuticos e a minimizar os efeitos adversos, e que podem também ser feitos ajustes de dose com base na resposta do doente ao fármaco (197).

Já para a **amitriptilina**, o ajuste de doses é aconselhado nos doentes com o fenótipo de metabolizador ultrarrápido ou lento para o CYP2D6, pois no primeiro caso há probabilidade de falha terapêutica devido às concentrações plasmáticas do fármaco subterapêuticas, e no segundo caso há probabilidade da ocorrência de efeitos adversos pela acumulação do fármaco. Pelas mesmas razões, o mesmo é aconselhado para estes fenótipos para o CYP2C19 (138).

As recomendações acima realizadas resultaram da análise conjunta da informação obtida nos RCM com AIM em Portugal e dos estudos incluídos na RSL. Por fim, importa alertar para a necessidade de atualização e gestão constantes da informação, quer nos RCM, quer nas *guidelines* preconizadas pelas organizações da especialidade. Pensa-se que a operacionalização de uma plataforma de gestão de conhecimento que interligue a evidência gerada, com as autoridades regulamentares e a prática clínica, poderá constituir uma mais-valia para o incremento da farmacogenómica em contexto real de prestação de cuidados de saúde.

Capítulo 5

Conclusões e Perspetivas Futuras

A depressão é atualmente uma das doenças psiquiátricas mais prevalentes a nível global, sendo que o número de doentes continua a aumentar. A terapêutica farmacológica antidepressiva é das que apresenta maiores taxas de insucesso, seja por abandono devido à falta de efetividade, seja pela alta incidência de efeitos adversos e/ou toxicidade. Além disso, os *outcomes* das terapêuticas farmacológicas antidepressivas podem depender também da vulnerabilidade dos doentes a distúrbios mentais, deterioração dos sintomas ou suscetibilidade à expressão de certos perfis sintomatológicos (155).

Assim torna-se importante garantir que o fármaco prescrito ao doente seja o mais indicado, de modo a diminuir ao máximo a incidência de efeitos adversos e a duração do tratamento, evitando trocas de fármaco desnecessárias e também constrangimentos financeiros de médio e longo prazo.

A farmacogenómica tem aqui um papel fundamental. Esta área permite a identificação de polimorfismos nas enzimas que metabolizam os fármacos antidepressivos e assim utilizá-los como biomarcadores preditivos da resposta, garantindo a sua efetividade e segurança.

A. Conclusões

Os dados anteriormente descritos e discutidos mostram que os citocromos CYP2D6 e CYP2C19 são as enzimas que mais estão envolvidas no metabolismo dos antidepressivos. Os seus polimorfismos têm por isso uma maior relevância como possíveis biomarcadores.

As variantes *2, do CYP2D6, e *17, do CYP2C19, conferem a estes citocromos uma atividade aumentada, tornando o metabolismo do fármaco mais rápido do que aquilo que seria de esperar. Isto leva a que não sejam atingidas as concentrações do fármaco necessárias para que este exerça o seu efeito terapêutico. Esta variante é maioritariamente responsável pelo abandono da terapêutica por falta de efetividade. Nos portadores desta variante, deverá ser realizada uma análise cuidada para o aumento da dose do fármaco, pois um aumento de dose tem, geralmente, mais toxicidade associada.

As outras variantes bem estudadas (como *2, *3, *4 e *5 do CYP2C19, e *3, *4 e *6 do CYP2D6), conferem uma atividade diminuída a estes dois citocromos, o que faz com que o metabolismo do fármaco seja mais lento, levando à acumulação deste e,

consequentemente, a uma maior prevalência de efeitos adversos que acabam por se tornar intoleráveis, culminando no abandono da medicação.

Outro citocromo com alguma evidência científica é o CYP2B6, sendo que o seu polimorfismo mais estudado é o *6, o qual confere uma atividade menor ao citocromo, diminuindo a atividade do mesmo.

Os citocromos CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9, apesar de mencionados, não têm muita relevância no metabolismo dos antidepressivos.

Existem também algumas referências aos polimorfismos do gene SLC6A4, embora contraditórios. Os alelos *short* e *long* aparentam ser indicadores de uma má resposta a diferentes antidepressivos, sendo que esta hipótese ainda precisa de ser alvo de futuros estudos. O mesmo acontece com os polimorfismos do ABCB1, que, apesar de apresentarem evidência científica, necessitam de mais fundamento.

Por fim, a COMT e o NET foram mencionados em apenas um fármaco, pelo que não poderão ser utilizados como biomarcadores farmacogenômicos até serem realizados mais estudos.

B. Perspetivas Futuras

A depressão *major* é uma das doenças mentais mais prevalentes e difícil de tratar, e o prolongamento dos seus efeitos resultam, geralmente, em sintomas incapacitantes (que reduzem a qualidade de vida e anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-years* (QALYs)), suicídio, comprometimento funcional, perda de produtividade e num aumento dos custos associados à saúde (201). A farmacoterapia é geralmente recomendada como tratamento de primeira linha, embora continue a apresentar taxas de insucesso assinaláveis, aumentando assim um maior risco de não remissão da doença, de suicídio e um aumento dos custos financeiros.

Assim, a integração dos biomarcadores farmacogenômicos na prática clínica aquando do início de um tratamento com antidepressivos seria uma mais-valia, uma vez que poderia evitar a ocorrência de efeitos adversos, que levam ao abandono da medicação e

consequentemente ao agravamento da doença, e aumentar a probabilidade de remissão da doença.

A integração dos biomarcadores pressupõe a utilização de testes genéticos, de modo a identificar a presença de polimorfismos nos genes. Esta identificação, aliada à informação acima descrita, permite um tratamento mais personalizado e assim uma maior efetividade e segurança desta terapêutica, diminuindo ainda os custos associados a esta doença (201). Os custos associados estão geralmente relacionados com hospitalizações, consultas médicas, medicação e absentismo laboral (2).

O futuro desta área passa, por isso, pela utilização destes biomarcadores como preditores da resposta à terapêutica farmacológica. Vários estudos mostram como a farmacogenómica aumenta a efetividade e segurança da medicação antidepressiva, levando a uma remissão 1,53 vezes maior do que nos casos em que a farmacogenómica não é utilizada, além de aumentar consideravelmente a qualidade de vida e a adesão à terapêutica (2,202).

Contudo, a implementação da farmacogenómica está dependente da sua aceitação entre os profissionais de saúde e os doentes, além de que a sua evolução rápida e constante faz com que o primeiro grupo tenha de estar constantemente atualizado, nomeadamente em termos de formação especializada. Além disso, é apenas realizada a genotipagem de variantes farmacogenómicas relevantes, o que fará com que novos alelos com potencial clínico não sejam testados. Porém, estes novos alelos terão de ser extensivamente estudados e validados antes de serem incluídos na genotipagem clínica (203).

A área da farmacogenómica irá continuar a desenvolver-se, permitindo uma abordagem mais abrangente – e económica – à genotipagem das diversas variantes que influenciam o metabolismo dos antidepressivos. Por enquanto, a evidência científica continua a ser pouca, pelo que será necessário maior investimento nesta área, inclusive no estudo de novas variantes em fármacos já estudados, variantes relevantes em fármacos pouco estudados e ainda estudos em diferentes grupos populacionais.

Com essa informação disponível, encontram-se já criadas *guidelines* que ajudam na interpretação e implementação dos resultados dos testes farmacogenómicos, como é o caso do CPIC (138,149). Contudo, estas *guidelines* continuam pouco específicas e não se aplicam à maioria dos fármacos utilizados na depressão, pelo que também neste campo muito trabalho pode ainda ser desenvolvido.

Com este trabalho, pretende-se mostrar que existem variantes com evidência científica considerável, que permite justificar a sua utilização na prática clínica, como o CYP2D6 nos antidepressivos tricíclicos ou o CYP2C19 no escitalopram/citalopram, e que há ainda um longo caminho a percorrer no que diz respeito a outros fármacos e a variantes menos comuns. Já existe alguma evidência científica quanto à maior parte das variantes acima descritas, sobretudo em como estas constituiriam bons biomarcadores farmacogenómicos na terapia antidepressiva, embora, no geral, sejam necessários mais estudos que comprovem a sua utilidade.

Referências Bibliográficas

1. Lopez JP, Kos A, Turecki G. Major depression and its treatment: MicroRNAs as peripheral biomarkers of diagnosis and treatment response. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(1):7–16.
2. Tanner JA, Davies PE, Overall CC, Grima D, Nam J, Dechairo BM. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):521–31.
3. Jha MK, Trivedi MH. Pharmacogenomics and Biomarkers of Depression. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:101–13.
4. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomia e Fisiologia* 6ª edição. 2003.
5. Farley A, Johnstone C, Hendry C, McLafferty E. Nervous system: part 2. *Nurs Stand*. 2014;
6. Farley A, McLafferty E, Johnstone C, Hendry C. Nervous system: part 3. *Nurs Stand*. 2014;28(33):46–50.
7. Farley A, Johnstone C, Hendry C, McLafferty E. Nervous system: part 1. *Nurs Stand*. 2014;28(31):46–51.
8. Petzoldt AG, Sigrist SJ. Synaptogenesis. *Curr Biol*. 2014;24(22):R1076–80.
9. Snell SR. *Clinical Neuroanatomy*, 7th edition.
10. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2017;27:101–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
11. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders*. 2015;
12. Gustafson Y, Nogueira V, O'Dwyer S, Roller RE, Egger T, Firmino H, et al. Depression in old age in Austria, Ireland, Portugal and Sweden. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2013;4(3):202–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurger.2013.04.011>
13. Leão T, Perelman J. Depression symptoms as mediators of inequalities in self-reported health: The case of Southern European elderly. *J Public Heal (United Kingdom)*. 2018;40(4):756–63.
14. Sousa M, Nunes A, Guimarães AI, Cabrita JM, Cavadas LF, Alves NF. Depressão em idosos: Prevalência e factores associados. *Rev Port Clínica Geral*. 2010;26(4):284–391.
15. Programa Nacional para a Saúde Mental. *PROGRAMA NACIONAL PARA A SAÚDE MENTAL 2017*. 2017.
16. Caldas AC, Torre C, Castelão J, Monteiro M da PL, Lopes P, Baptista T. Sem mais tempo a perder [Internet]. *Saúde CN*. 2019. Available from: <http://www.cns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/12/SEM-MAIS-TEMPO-A-PERDER.pdf>

17. Barros PP, Matias MA, Moura A. Desemprego Jovem e Auto-Percepção de Saúde Mental. In: Santana P, editor. Território e saúde mental em tempos de crise. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2015. p. 119–31.
18. Gururajan A, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Molecular biomarkers of depression. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2016;64:101–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011>
19. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2010;35(2):129–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.02.001>
20. Tisch S, Silberstein P, Limousin-Dowsey P, Jahanshahi M. The basal ganglia: Anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am*. 2004;27(4):757–99.
21. Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: Glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr*. 2005;10(10):808–19.
22. Petroff OAC. GABA and glutamate in the human brain. *Neuroscientist*. 2002;8(6):562–73.
23. Machado-Vieira R, Salvadore G, DiazGranados N, Ibrahim L, Latov D, Wheeler-Castillo C, et al. New therapeutic targets for mood disorders. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:713–26.
24. Smith RS. The macrophage theory of depression. *Med Hypotheses*. 1991;35(4):298–306.
25. Halaris A. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(5):422–8.
26. Harmon-Jones E, Gable PA, Price TF. Does Negative Affect Always Narrow and Positive Affect Always Broaden the Mind? Considering the Influence of Motivational Intensity on Cognitive Scope. *Curr Dir Psychol Sci*. 2013;22(4):301–7.
27. Fried EI. The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;208:191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>
28. Fried EI, Epskamp S, Nesse RM, Tuerlinckx F, Borsboom D. What are “good” depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;189:314–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.005>
29. Gupta RK. Major depression: An illness with objective physical signs. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10(3):196–201.
30. Gladstone TRG, Beardslee WR, O’Connor EE. The Prevention of Adolescent Depression. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2011;34(1):35–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2010.11.015>
31. Mendelson T, Tandon SD. Prevention of Depression in Childhood and Adolescence. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2016;25(2):201–18.
32. Almeida OP. Prevention of depression in older age. *Maturitas* [Internet].

- 2014;79(2):136–41. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.03.005>
33. Kraaij V, Arensman E, Spinhoven P. Negative Life Events and Depression in Elderly: A Meta-Analysis. *J Gerontol.* 2002;57(1):87–94.
 34. Almeida OP, Alfonso H, Pirkis J, Kerse N, Sim M, Flicker L, et al. A practical approach to assess depression risk and to guide risk reduction strategies in later life. *Int Psychogeriatrics.* 2011;23(2):280–91.
 35. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington HL, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science (80-).* 2003;301(5631):386–9.
 36. Weersing VR, Shamseddeen W, Garber J, Hollon SD, Clarke GN, Beardslee WR, et al. Prevention of Depression in At-Risk Adolescents: Predictors and Moderators of Acute Effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2016;55(3):219–26. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaac.2015.12.015>
 37. Reynolds CF, Alexopoulos GS, Katz IR, Lebowitz BD. Chronic depression in the elderly: Approaches for prevention. *Drugs and Aging.* 2001;18(7):507–14.
 38. Schuch FB, Stubbs B. The Role of Exercise in Preventing and Treating Depression. *Curr Sports Med Rep.* 2019;18(8):299–304.
 39. Katona CLE. Approaches to the management of depression in old age. *Gerontology.* 1994;40(SUPPL. 1):5–9.
 40. J. Mitchell A, Subramaniam H. Reviews and Overviews Prognosis of Depression in Old Age Compared to Middle Age : A Systematic Review of Comparative Studies. *Psychiatry Interpers Biol Process.* 2005;162(9):1588–601.
 41. Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Leiby BE, Tasman WS. Preventing depression in age-related macular degeneration. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(8):886–92.
 42. Health at a Glance: Europe 2018. 2018.
 43. Baghai TC, Möller H, Rupprecht R. Baghai et al., *CurrPharmaceutDes* 2006, Recent Progress.pdf. 2006;503–15.
 44. Farah WH, Alsawas M, Mainou M, Alahdab F, Farah MH, Ahmed AT, et al. Non-pharmacological treatment of depression: A systematic review and evidence map. *Evid Based Med.* 2016;21(6):214–21.
 45. H. Lisanby S. Electroconvulsive therapy for depression. *N Engl J Med.* 2007;357:1939–45.
 46. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am* [Internet]. 2018;41(3):341–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.04.001>
 47. Joshi SH, Espinoza RT, Pirnia T, Shi J, Wang Y, Ayers B, et al. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;79(4):282–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.029>

48. Prudic J, Olfson M, Marcus SC, Fuller RB, Sackeim HA. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings. *Biol Psychiatry*. 2004;55(3):301–12.
49. Schüle C, Baghai T, Zwanzger P, Minov C, Padberg F, Rupprecht R. Sleep deprivation and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity in depressed patients. *J Psychiatr Res*. 2001;35(4):239–47.
50. Holsboer-Trachsler E, Seffritz E. Sleep in depression and sleep deprivation: A brief conceptual review. *World J Biol Psychiatry*. 2000;1(4):180–6.
51. Pail G, Huf W, Pjrek E, Winkler D, Willeit M, Praschak-Rieder N, et al. Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011;64(3):152–62.
52. Gysin F, Gysin F, Gross F. A depressao do inverno e a fototerapia. *Acta Med Port*. 1997;10(12):887–93.
53. Guo Q, Li C, Wang J. Updated Review on the Clinical Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders. *Neurosci Bull*. 2017;33(6):747–56.
54. Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2012;133(1):98–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.003>
55. Baghai TC, Möller H, Rupprecht R. Recent Progress in Pharmacological and Non-Pharmacological Treatment Options of Major Depression. *Curr Pharm Des*. 2006;503–15.
56. Phillips WT, Kiernan M, King AC. Physical Activity as a Nonpharmacological Treatment for Depression: A Review. *Complement Health Pract Rev*. 2003;8(2):139–52.
57. Lam RW, Milev R, Rotzinger S, Andreazza AC, Blier P, Brenner C, et al. Discovering biomarkers for antidepressant response: Protocol from the Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) and clinical characteristics of the first patient cohort. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016;16(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12888-016-0785-x>
58. H. Kennedy S, Downar J, R. Evans K, Feilottter H, W. Lam R, M. MacQueen G, et al. The Canadian Biomarker Integration Network in Depression (CAN-BIND): Advances in Response Prediction. *Curr Pharm Des*. 2012;18(36):5976–89.
59. Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP, et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord* [Internet]. 2018;233(March 2017):3–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.001>
60. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://www.whocc.no/>
61. Nervous system: Psychoanaleptics [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06&showdescription=yes

62. INFARMED. IP. Resumo Das Características Do Medicamento Imipramina. 2018.
63. INFARMED. IP. Resumo Das Características Do Medicamento Clomipramina. 2016.
64. INFARMED. IP. Resumo Das Características Do Medicamento Trimipramina. 2010.
65. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Amitriptilina. 2018.
66. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Nortriptilina. 2010.
67. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Dosulepina. 2011.
68. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Maprotilina. 2018.
69. Whalen K, Finkel R, A. Panavelil T. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology. 2015.
70. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Fluoxetina. 2018.
71. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Citalopram. 2018.
72. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Paroxetina. 2019.
73. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Sertralina. 2018.
74. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Fluvoxamina. 2015.
75. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Escitalopram. 2018.
76. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Moclobemida. 2018.
77. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Mianserina. 2014.
78. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Vortioxetina.
79. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Agomelatina. 2018.
80. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Duloxetina. 2019.
81. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Reboxetina. 2013.
82. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Milnaciprano. 2019.
83. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Oxitriptano. 2007.
84. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Venlafaxina. 2018.
85. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Tianeptina. 2014.

86. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Bupropiona. 2018.
87. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Mirtazapina. 2019.
88. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Trazodona. 2018.
89. INFARMED. IP. Resumo das Características do Medicamento Venlafaxina [Internet]. 2018. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44559&tipo_documento=rcm
90. OECD Statistics [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: https://stats.oecd.org/Index.aspx?DataSetCode=HEALTH_PHMC#
91. Félix CR. Antidepressivos em Portugal e no Mundo Um olhar sobre a depressão e consumo de antidepressivos [Internet]. 2014. Available from: http://premioarquitectosagora.pt/public/uploads/Brochura_Pepem.pdf
92. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2018;18(6):513–29. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1470927>
93. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers—a general review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017;2017(March):9.23.1-9.23.17.
94. Robb MA, McInnes PM, Califf RM. Biomarkers and surrogate endpoints: Developing common terminology and definitions. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(11):1107–8.
95. PubMed. Biomarkers. 2016.
96. Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med*. 2018;243(3):213–21.
97. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2016;13(10):591–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2016.101>
98. Gion M, Daidone MG. Circulating biomarkers from tumour bulk to tumour machinery: promises and pitfalls. *Eur J Cancer*. 2004;40:2613–22.
99. Stern S, Linker S, Vadodaria KC, Marchetto MC, Gage FH. Prediction of response to drug therapy in psychiatric disorders. *Open Biol*. 2018;8(5).
100. Fu CHY, Steiner H, Costafreda SG. Predictive neural biomarkers of clinical response in depression: A meta-analysis of functional and structural neuroimaging studies of pharmacological and psychological therapies. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2013;52:75–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2012.05.008>
101. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: Evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol*. 2004;72(5):341–72.
102. Trusheim MR, Berndt ER, Douglas FL. Stratified medicine: Strategic and

- economic implications of combining drugs and clinical biomarkers. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(4):287–93.
103. Andrew Kozel F, Rao U, Lu H, Nakonezny PA, Grannemann B, McGregor T, et al. Functional connectivity of brain structures correlates with treatment outcome in major depressive disorder. *Front Psychiatry.* 2011;2(MAR):1–7.
 104. Kaddurah-daouk R, Kristal BS, Weinshilboum RM. *Metabolomics : A Global Biochemical Approach to Drug Response and Disease.* 2008;
 105. Gupta M, Neavin D, Liu D, Biernacka J, Bobo W V, Frye MA, et al. TSPAN5 , ERICH3 and selective serotonin reuptake inhibitors in major depressive disorder : pharmacometabolomics- informed pharmacogenomics. 2016;(August 2015):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2016.6>
 106. Boyle SH, Matson W, Sharma S, Matson S, Zhu H, Bogdanov MB, et al. Pretreatment metabotype as a predictor of response to sertraline or placebo in depressed outpatients : a proof of concept. *Transl Psychiatry.* 2011;(May):1–7.
 107. Bogdanov MB, Wikoff WR, Zhu H, Boyle SH, Churchill E, Wang Z, et al. Pharmacometabolomic mapping of early biochemical changes induced by sertraline and placebo. 2013;3(1):e223-8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.142>
 108. Rujescu D, Müller MJ, Kohlen R, Stassen HH, Szegedi A, Dahmen N. Association analysis between variants of the interleukin-1 β and the interleukin-1 receptor antagonist gene and antidepressant treatment response in major depression. 2008;4(1):269–76.
 109. Lopez JP, Mamdani F, Labonte B, Beaulieu MM, Yang JP, Berlim MT, et al. Epigenetic regulation of BDNF expression according to antidepressant response. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2013;18(4):398–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2012.38>
 110. Lopez JP, Lim R, Cruceanu C, Crapper L, Fasano C, Labonte B, et al. miR-1202 is a primate-specific and brain-enriched microRNA involved in major depression and antidepressant treatment. *Nat Med.* 2014;20(7):764–8.
 111. He S, Liu X, Jiang K, Peng D, Hong W, Fang Y. Alterations of microRNA-124 expression in peripheral blood mononuclear cells in pre- and post-treatment patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2016;78:65–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.03.015>
 112. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, et al. An Inflammatory Biomarker as a Differential Predictor of Outcome of Depression Treatment With Escitalopram and Nortriptyline. *Am J Psychiatry.* 2014;171(December):1278–86.
 113. Lauschke VM, Milani L, Ingelman-sundberg M. *Pharmacogenomic Biomarkers for Improved Drug Therapy — Recent Progress and Future Developments.* 2017;
 114. Corponi F, Fabbri C, Serretti A. Pharmacogenetics and depression: A critical perspective. *Psychiatry Investig.* 2019;16(9):645–53.
 115. Evans WE, Relling M V. Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics. *Science* (80-). 1999;286.

116. Porcelli S, Fabbri C, Spina E, Serretti A, De Ronchi D. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(9):1101–15.
117. Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2007;1770(3):489–94.
118. Ereshefsky L, Pharm D, Dugan D, Pharm D. REVIEW OF THE PHARMACOKINETICS, PHARMACOGENETICS, AND DRUG INTERACTION POTENTIAL OF ANTIDEPRESSANTS: FOCUS ON VENLAFAXINE. *Depress Anxiety.* 2000;12(1):30–44.
119. Desta Z, Zhao X, Shin J, Flockhart DA. Clinical Significance of the Cytochrome P450 2C19 Genetic Polymorphism. 2002;41(12):913–58.
120. Ingelman-sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies : Pharmacogenetic , pharmacoeipgenetic and clinical aspects. 2007;116:496–526.
121. Turpeinen M, Zanger UM. Cytochrome P450 2B6 : function, genetics, and clinical relevance. *Drug Metb Drug Interact.* 2012;27(4):185–97.
122. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther [Internet].* 2013;138(1):103–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>
123. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–8.
124. Vogenberg FR, Barash CI, Pursel M. Personalized medicine - Part 1: Evolution and development into theranostics. *P T.* 2010;35(10).
125. WHOCC - Purpose of the ATC/DDD system [Internet]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/
126. Macedo Gonçalves RJ. Análise dos níveis de evidência e grau de recomendação para monitorização dos biomarcadores farmacogenéticos contidos nos resumos das características dos medicamentos com autorização de introdução no mercado em Portugal. Instituto Politécnico de Lisboa; 2020.
127. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2009;9(1):8–11.
128. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, et al. Methodology of a systematic review. *Actas Urológicas Españolas (English Ed [Internet].* 2018;42(8):499–506. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acuroe.2018.07.002>
129. Vetter TR. Systematic review and meta-Analysis: Sometimes bigger is indeed better. *Anesth Analg.* 2019;128(3):575–83.
130. Gupta S, Rajiah P, Middlebrooks EH, Baruah D, Carter BW, Burton KR, et al. Systematic Review of the Literature: Best Practices. *Acad Radiol.*

- 2018;25(11):1481–90.
131. Delgado-rodríguez M, Sillero-arenas M. Systematic review and meta-analysis. *Med Intensiva*. 2018;42(7):444–53.
 132. PRISMA [Internet]. [cited 2021 May 13]. Available from: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
 133. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
 134. Wright RW, Brand RA, Dunn W, Spindler KP. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;(455):23–9.
 135. University of Oxford. The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 31]. Available from: <https://www.cebm.net/>
 136. Stephan PL, Sirot EJ, Mueller B, Eap CB, Baumann P. Adverse drug reactions following nonresponse in a depressed patient with CYP2D6 deficiency and low CYP 3A4/5 activity: A pharmacovigilance case report. *Pharmacopsychiatry*. 2006;39(4):150–2.
 137. De Vos A, Van Der Weide J, Loovers HM. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics J [Internet]*. 2011;11(5):359–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2010.39>
 138. Hicks JK, Sangkuhl K, Swen JJ, Ellingrod VL, Müller DJ, Shimoda K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC®) for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants: 2016 Update. 2016;
 139. Bouchez J, Dumur V, Lhermitte M, Goudemand M. Genotypes of cytochrome P450 and clinical response to clomipramine in patients with major depression. *Eur Psychiatry*. 1995;10(8):410–2.
 140. Grasmäder K, Verwohlt PL, Rietschel M, Dragicevic A, Müller M, Hiemke C, et al. Impact of polymorphisms of cytochrome-P450 isoenzymes 2C9, 2C19 and 2D6 on plasma concentrations and clinical effects of antidepressants in a naturalistic clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60(5):329–36.
 141. Brown JT, Schneiderhan M, Eum S, Bishop JR. Serum clomipramine and desmethylclomipramine levels in a CYP2C19 and CYP2D6 intermediate metabolizer. *Pharmacogenomics*. 2017;18(7):1–5.
 142. Jessel CD, Mostafa S, Potiriadis M, Everall IP, Gunn JM, Bousman CA. Use of antidepressants with pharmacogenetic prescribing guidelines in a 10-year depression cohort of adult primary care patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2020;30(7):145–52.
 143. Mas S, Pagerols M, Bla A, Plana MT, Torra M, La L. Effect of CYP2D6 , CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(March):457–62.
 144. Blazquez A, Mas S, Teresa M. Fluoxetine pharmacogenetics in child and adult

- populations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2012;21:599–610.
145. Wee E, Foulds J, Miller AL, Kennedy MA. Novel CYP2D6 and CYP2C19 variants identified in a patient with adverse reactions towards venlafaxine monotherapy and dual therapy with nortriptyline and fluoxetine. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2013;23:494–7.
 146. Nassan M, Nicholson WT, Elliott MA, Vitek CRR, Black JL, Frye MA. Pharmacokinetic Pharmacogenetic Prescribing Guidelines for Antidepressants: A Template for Psychiatric Precision Medicine. *Mayo Clin Proc [Internet]*. 2016;91(7):897–907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.02.023>
 147. Hicks JK, Bishop JR, Gammal RS, Sangkuhl K, Bousman CA, Leeder JS, et al. A Call for Clear and Consistent Communications Regarding the Role of Pharmacogenetics in Antidepressant Pharmacotherapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;0(0):18–20.
 148. Al A, Greenslade A, Arnold PD, Bousman C. Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review. *J Affect Disord [Internet]*. 2019;254(April):98–108. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.05.025>
 149. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Susan G, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. 2015;
 150. Rahikainen A. Completed suicides of citalopram users — the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. *Int J Legal Med*. 2018;
 151. Mrazek DA, Biernacka JM, Kane DJO, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, et al. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;(21):1–9.
 152. Hu X, Yuan L, Fang P, Zhan Y, Li X, Dai D, et al. Effect of CYP2D6 genetic polymorphism on the metabolism of citalopram in vitro. *Drug Metab Pharmacokinet [Internet]*. 2016;(January):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dmpk.2016.01.001>
 153. Hodgson K, Tansey K, Dernovsek MZ, Hauser J, Henigsberg N, Maier W, et al. Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. *J Psychopharmacol*. 2013;0(0):1–9.
 154. Aldrich SL, Poweleit EA, Prows CA, Martin LJ, Strawn JR, Ramsey LB, et al. Influence of CYP2C19 Metabolizer Status on Escitalopram / Citalopram Tolerability and Response in Youth With Anxiety and Depressive Disorders. 2019;10(February):1–12.
 155. Stingl JC. Mindful Pharmacogenetics : Drug Dosing for Mental Health. *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):395–7.
 156. Yu B, Chen G, He NAN, Ouyang D, Chen X, Liu Z. PHARMACOKINETICS OF CITALOPRAM IN RELATION TO GENETIC POLYMORPHISM OF

CYP2C19 ABSTRACT : Drug Metab Dispos. 2003;31(10):1255–9.

157. Yin OQP, Wing Y, Cheung Y, Wang Z, Lam S, Chiu HFK, et al. Phenotype-genotype Relationship and Clinical Effects of Citalopram in Chinese Patients. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(4):367–72.
158. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Ochoa D, Koller D, Cabaleiro T, Abad-santos F. Effect of Polymorphisms on the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Sertraline in Healthy Volunteers. 2017;
159. Bråten LS, Haslemo T, Jukic MM, Ingelman-sundberg M, Molden E, Kringen MK. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;(September):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0554-x>
160. Yuce-Artun N, Baskak B, Ozel-Kizil ET, Ozdemir H, Uckun Z, Devrimci-Ozguven H, et al. Influence of CYP2B6 and CYP2C19 polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. *Int J Clin Pharm*. 2016;
161. Wang J, Liu Z, Wang W, Chen X. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;19:42–7.
162. Suzuki Y, Sugai T, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Inoue Y, et al. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients : lessons for genotype – phenotype association study design in translational pharmacogenetics. *J Psychopharmacol*. 2011;25(7):908–14.
163. Sergeevich M, Grishina EA, Petrovna N, Skryabin VY, Dmitrievich D, Mikhailovna L, et al. Effects of CYP2D6 genetic polymorphisms on the efficacy and safety of fluvoxamine in patients with depressive disorder and comorbid alcohol use disorder. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;113–9.
164. Spina E, Leon J De. Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *Psychiatry Preclin Psychiatr Stud*. 2014;
165. Huezo-diaz P, Perroud N, Spencer EP, Smith R, Sim S, Viriding S, et al. CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP. *J Psycho*. 2012;
166. Han K, Chang HS, Choi I, Ham B, Lee M. CYP2D6 P34S Polymorphism and Outcomes of Escitalopram Treatment in Koreans with Major Depression. *Psychiatry Investig*. 2013;(10):286–93.
167. Tsai M, Lin K, Shen WW, Lu M, Tang H, Fang C, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response Research Article. *Pharmacogenomics*. 2010;11(4):537–46.
168. Ph D, Haslemo T, Ph D, Molden E, Ph D, Ingelman-sundberg M, et al. Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2087 Patients. *AJP Adv*. (9):1–7.
169. Ng C, Sarris J, Singh A, Bousman C, Byron K, Peh LH, et al. Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression. *Hum Psychopharmacol*. 2013;28(November 2012):516–22.

170. Saiz-Rodríguez M, Belmonte C, Derqui-fern N. Pharmacogenetics of trazodone in healthy volunteers: association with pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety. *Pharmacogenomics*. 2017;
171. Mihara K, Otani K, Suzuki A, Yasui N, Nakano H, Meng X, et al. Relationship between the CYP2D6 genotype and the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m -chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997;133:95–8.
172. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov V V, Grishina EA, Ryzhikova KA, Chumakov EM, et al. Effects of CYP2D6 activity on the efficacy and safety of mirtazapine in patients with depressive disorders and comorbid alcohol use disorder. 2019;785(1):781–5.
173. Hayashi Y, Watanabe Y, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, et al. Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48:279–85.
174. Sirot EJ, Harenberg S, Vandell P, Mendonc CA, Perrenoud P, Kemmerling K, et al. Multicenter Study on the Clinical Effectiveness, Pharmacokinetics, and Pharmacogenetics of Mirtazapine in Depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):622–9.
175. Murphy GM, Kremer C, Rodrigues HE, Schatzberg AF. Pharmacogenetics of Antidepressant Medication Intolerance. *Am J Psychiatry*. 2003;160(October):1830–5.
176. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Roots I, Zanger UM, et al. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*. 2003;(13):619–26.
177. Pearce RE, Gaedigk R, Twist GP, Dai H, Riffel AK, Leeder JS, et al. Developmental Expression of CYP2B6: A Comprehensive Analysis of mRNA Expression, Protein Content and Bupropion Hydroxylase Activity and the Impact of Genetic Variation. 2015;
178. Benowitz NL, Zhu AZX, Tyndale RF, Dempsey D, Jacob P. Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;(23):135–41.
179. Ilic K, Hawke RL, Thirumaran RK, Schuetz EG, Hull JH, Angela D, et al. The Influence of Sex , Ethnicity , and CYP2B6 Genotype on Bupropion Metabolism as an Index of Hepatic CYP2B6 Activity in Humans. *Drug Metab Dispos*. 2014;(41):575–81.
180. Hesse LM, He P, Krishnaswamy S, Hao Q, Hogan K, Moltke LL Von, et al. Pharmacogenetic determinants of interindividual variability in bupropion hydroxylation by cytochrome P450 2B6 in human liver microsomes. *Pharmacogenetics*. 2004;(14):225–38.
181. Connarn JN, Flowers S, Kelly M, Luo R, Ward KM, Harrington G, et al. Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. *AAPS J*. 2017;(5).

182. Gaebler AJ, Schneider KL, Stigl JC. Subtherapeutic bupropion and hydroxybupropion serum concentrations in a patient with CYP2C19*1/*17 genotype suggesting a rapid metabolizer status. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41397-020-0169-y>
183. Whyte EM, Romkes M, Mulsant BH, Kirshne MA, Begley AE, Iii CFR, et al. CYP2D6 genotype and venlafaxine-XR concentrations in depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(April):542–9.
184. Shams MEE, Arneth B, Hiemke C, Dragicevic A, Kaiser R, Lackner K, et al. CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. *J Clin Pharm Ther*. 2006;31:493–502.
185. Mcalpine DE, O’Kane DJ, Black JL, Mrazek DA. Cytochrome P450 2D6 Genotype Variation and Venlafaxine Dosage. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(September):1065–8.
186. Wijnen PAHM, Limantoro I, Drent M, Bekers O, Kuijpers PMJC, Koek GH. Depressive effect of an antidepressant: therapeutic failure of venlafaxine in a case lacking CYP2D6 activity. *Ann Clin Biochem*. 2009;46:527–30.
187. Zhan Y, Liang B, Wang H, Wang Z, Weng Q, Dai D, et al. Effect of CYP2D6 variants on venlafaxine metabolism in vitro. *Xenobiotica*. 2015;8254(October).
188. Mcalpine DE, Biernacka JM, Mrazek DA, Kane DJO, Stevens SR, Langman LJ, et al. Effect of Cytochrome P450 Enzyme Polymorphisms on Pharmacokinetics of Venlafaxine. *Ther Drug Monit*. 2011;33:14–20.
189. Haller-Gloor F, Eap CB, Turgeon J, Baumann P. High-dose venlafaxine treatment in a depressed patient with a genetic CYP2D6 deficiency. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2004;8:191–5.
190. Jaime LKM, Paul J, Lalla A, Legall G, Gaedigk A. Impact of CYP2D6 on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder. *Pharmacogenomics*. 2018;
191. Karlsson L, Zackrisson A, Josefsson M, Carlsson B, Green H, Kugelberg FC. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes on venlafaxine metabolic ratios and stereoselective metabolism in forensic autopsy cases. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2014;(June):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tpj.2014.50>
192. Ahmed AT, Biernacka JM, Jenkins G, Rush AJ, Shinozaki G, Veldic M, et al. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic interaction associated with venlafaxine-XR remission in patients with major depressive disorder with history of citalopram / escitalopram treatment failure. *J Affect Disord* [Internet]. 2019;246(October 2018):62–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.021>
193. Taranu A, Colle R, Gressier F, Asmal K El, Becquemont L, Corruble E, et al. Should a routine genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings? *Pharmacogenomics*. 2017;
194. Haslemo T, Eliasson E, Jukic MM, Ingelman-sundberg M, Molden E. Significantly lower CYP2D6 metabolism measured as the O/N-

- desmethylvenlafaxine metabolic ratio in carriers of CYP2D6*41 versus CYP2D6*9 or CYP2D6*10 - A study on therapeutic drug monitoring data from 1003 genotyped Scandinavian patients.
195. Suwa-la J, Machowska M, Wiela-Hojenska A. Venlafaxine pharmacogenetics: a comprehensive review. *Pharmacogenomics*. 2019;
 196. Dean L. Venlafaxine Therapy and CYP2D6 Genotype Drug. *Med Genet Summ*. 2020;(MD):1–11.
 197. Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. 2011;50(5):281–94.
 198. Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Belmonte C, Román M, Vieira de Lara D, Zubiaur P, et al. Polymorphisms in CYP1A2, CYP2C9 and ABCB1 affect agomelatine pharmacokinetics. *J Psychopharmacol*. 2019;33(4):522–31.
 199. Anderson-Peacock E, Blouin J-S, Bryans R, Danis N, Furlan A, Marcoux H, et al. Chiropractic clinical practice guideline: evidence-based treatment of adult neck pain not due to whiplash. *J Can Chiropr Assoc [Internet]*. 2005;49(3):158–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17549134> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1839918>
 200. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, Ellingrod VL, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;93(5):402–8.
 201. Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-effectiveness of a pharmacogenetic test to guide treatment for major depressive disorder. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):726–34.
 202. Maciel A, Cullors A, Alukowiak A, Garces J. Estimating cost savings of pharmacogenetic testing for depression in real-world clinical settings. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:225–30.
 203. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions : do not let the perfect be the enemy of the good. 2019;1–13.

Apêndices

1	ATC	DCI	REVOGADO	CADUCADO	NÃO ENCONTRADO	OUTRAS OBSERVAÇÕES	INFORMAÇÃO PhG	CYP2E1	CYP3A4	
469	N06AA02	Imipramina						0	0	0
470	N06AA03	Óxido de imipramina			1			0	0	0
471	N06AA04	Clomipramina				1		1	0	1
472	N06AA05	Opipramol			1			0	0	0
473	N06AA06	Trimipramina						0	0	0
474	N06AA07	Lofepramina	1					0	0	0
475	N06AA08	Dibenzepina			1			0	0	0
476	N06AA09	Amitriptilina						0	0	0
477	N06AA10	Nortriptilina				1		0	0	0
478	N06AA11	Protriptilina			1			0	0	0
479	N06AA12	Doxepina	1	1				0	0	0
480	N06AA13	Iprindole			1			0	0	0
481	N06AA14	Melitracen			1			0	0	0
482	N06AA15	Butriptilina			1			0	0	0
483	N06AA16	Dosulepina						0	0	0
484	N06AA17	Amoxapina			1			0	0	0
485	N06AA18	Levetacetamida			1			0	0	0
486	N06AA19	Amisulpetina	1					0	0	0
487	N06AA21	Maprotilina					1	1	0	0
488	N06AA23	Quinupramina		1				0	0	0
489	N06AB02	Zimeldina			1			0	0	0
490	N06AB03	Fluoxetina					1	1	0	0

Apêndice 1 - Exemplo da matriz N

Anexos
Antidepressivos com AIM em Portugal

Classe/grupo	DCI	Nome do Medicamento (Marca)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Titular	Genérico	
Inibidores não seletivos da recaptação de monoaminas	Imipramina	Tofranil	Comprimido revestido	10 mg	Amdipharm Limited	Não	
				25 mg			
	Clomipramina	Anafranil	Comprimido de libertação prolongada	75mg	Alfasigma S.p.A.		
				Comprimido revestido			10mg
							25mg
	Solução injetável	25mg/2mL					
	Trimipramina	Surmontil 100	Comprimido revestido	100mg	Laboratórios Vitória, S.A.		
				Comprimido			25mg
	Amitriptilina	Adt	Comprimido revestido	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
				25mg			
				75mg			
	Nortriptilina	Norterol	Comprimido revestido	25mg	Tecnifar – Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.		
		50mg					
	Nortriptilina Tecnifar	Comprimido revestido por película	25mg		Sim		
Dosulepina	Protiadene	Comprimido revestido	75mg	Teofarma, S.r.l.	Não		
Maprotilina	Ludiomil	Comprimido revestido por película	25mg	Amdipharm Limited			

				50mg		
				75mg		
		Maprotilina Ratiopharm 25mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	25mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda	Sim
		Maprotilina Ratiopharm 50mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	50mg		
		Maprotilina Ratiopharm 75mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido	75mg		
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Fluoxetina	Digassim	Cápsula	20mg	Laboratórios Vitória, S.A.	Não
		Fluoxetina Accord	Cápsula	20mg	Accord Healthcae, S.L.U.	Sim
		Fluoxetina Almus	Cápsula	20mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	
		Fluoxetina Alter 20mg Cápsulas	Cápsula	20mg	Alter, S.A.	
		Fluoxetina Atral	Cápsula	20mg	Laboratórios Atral, S.A.	
		Fluoxetina Aurobindo	Cápsula	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				60mg		
				20mg		
		Fluoxetina Aurovitas		20mg		
Fluoxetina Azevedos	Cápsula	20mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.			

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Fluoxetina	Fluoxetina Basi	Cápsula	20mg	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	Sim
		Fluoxetina Bluepharma	Cápsula	20mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
		Fluoxetina Ciclum 20mg Cápsulas	Cápsula	20mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
		Fluoxetina Farnoz 20mg Cápsulas	Cápsula	20mg	Farnoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	
		Fluoxetina Generis	Cápsula	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
			Solução oral	4mg/ml		
		Fluoxetina Generis Phar	Cápsula	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
		Fluoxetina Germed 20mg cápsula	Cápsula	20mg	Germed Farmacêutica, S.A.	
		Fluoxetina GP 20mg cápsulas	Cápsula	20mg	GP – Genéricos Portugueses, Lda	
		Fluoxetina Labesfal 20mg cápsulas duras	Cápsula	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
		Fluoxetina Mylan	Cápsula	20mg	Mylan, Lda	
		Fluoxetina Nodepe 20mg cápsulas	Cápsula	20mg	Aristo Pharma Iberia, SL	
		Fluoxetina Pharmakern	Cápsula	20mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	
		Fluoxetina Ratiopharm	Cápsula	20mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda	
		Fluoxetina Salipax	Cápsula	20mg	Mepha – Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda.	

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Fluoxetina	Fluoxetina Teva 20mg cápsulas	Cápsula	20mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.	Sim
		Fluoxetina toLife 20mg cápsulas	Cápsula	20mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	
		Fluoxetina Tuneluz	Cápsula	20mg	Baldacci – Portugal, S.A.	
		Fluoxetina Wynn	Cápsula	20mg	Axone, Lda.	
		Fluoxetina Zentiva	Cápsula	20mg	Zentiva Portugal, Lda	
	Prozac	Cápsula	20mg	Lilly-Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda.	Não	
		Solução oral	4mg/ml			
		Psipax	Cápsula	20mg		Lecifarma – Laboratório Farmacêutico, Lda.
	Selectus	Cápsula	20mg	Laboratório B. A. Farma, Lda.		
	Citalopram	Citalopram Aurobindo	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
				20mg		
				40mg		
		Citalopram Aurovitas	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
Citalopram Aurovitas		Comprimido revestido por película	40mg			
Citalopram Azevedos		Comprimido revestido por película	10mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêuticas, S.A.		
			20mg			

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Citalopram			40mg		Sim
		Citalopram Brown	Comprimido revestido por película	10mg	Brown & Burk UK, Ltd.	
				20mg		
				40mg		
		Citalopram Genedec 10mg comprimidos	Comprimido revestido por película	10mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	
		Citalopram Genedec 20mg comprimidos		20mg		
		Citalopram Genedec 40mg comprimidos		40mg		
		Citalopram Generis	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				20mg		
	40mg					
	Citalopram Generis Phar	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
			20mg			
			40mg			
	Citalopram Wynn	Comprimido revestido por película	10mg	Axone, Lda,		
			20mg			
		Citalopram Wynn	Comprimido revestido por película	40mg	Axone, Lda.	
Zitolex		Comprimido revestido por película	10mg	Decomed Farmacêutica, Lda.		
	20mg					

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina				40mg		
	Paroxetina	Dropax	Gotas orais, solução	10mg/ml	Italfarmaco – Produtos Farmacêuticos, Lda.	Não
		Paroxetina Almus	Comprimido revestido por película	20mg	Almus, Lda.	Sim
		Paroxetina Alter Genéricos	Comprimido revestido por película	20mg	Alter Genéricos – Comercialização de Produtos Genéricos, Lda.	
		Paroxetina Aurobindo	Comprimido revestido por película	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Não
				30mg		
		Paroxetina Aurovitas	Comprimido revestido por película	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
				30mg		
		Paroxetina Axone	Comprimido	20mg	Axone, Lda.	
		Paroxetina Azevedos	Comprimido revestido por película	20mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.	
		Paroxetina Bluepharma 20mg Comprimidos Revestidos	Comprimido revestido por película	20mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
		Paroxetina Ciclum 20mg comprimidos	Comprimido revestido por película	20mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
		Paroxetina Cinfa	Comprimido revestido por película	20mg	Laboatórios Vitória, S.A.	
		Paroxetina Farmoz 20mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	20mg	Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	
		Paroxetina Genedeo 20mg comprimidos	Comprimido revestido por película	20mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	
Paroxetina Generis	Comprimido revestido por película	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.			

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Paroxetina	Paroxetina Generis Phar				Sim	
		Paroxetina GP	Comprimido revestido por película	20mg	GP – Genéricos Portugueses, Lda.		
		Paroxetina Labesfal	Comprimido revestido por película	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
		Paroxetina Limeg					
		Paroxetina Mylan	Comprimido revestido por película	20mg	Mylan, Lda.		
		Paroxetina Oara	Comprimido revestido por película	20mg	Bluepharma -Indústria Farmacêutica, S.A.		
		Paroxetina Pentafarma	Comprimido revestido por película	20mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.		
		Paroxetina Pharmakern 20mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	20mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.		
		Paroxetina Ratiopharm 20mg comprimidos	Comprimido revestido por película	20mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.		
		Paroxetina Sandoz	Comprimido revestido por película	20mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.		
	Paroxetina Teva	Comprimido revestido por película	20mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.			
	Paroxetina	Paroxetina toLife 20mg comprimidos	Comprimido revestido por película	20mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	Sim	
		Paroxetina Zentiva	Comprimido revestido por película	20mg	Zentiva Portugal, Lda.		
		Seroxat	Comprimido revestido por película	20mg	GiacoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda.		Não
		Zanoxina	Comprimido revestido por película	20mg	Decomed Farmacêutica, Lda		Sim
Ainim		Comprimido revestido por película	100mg	Bluemed, Unipessoal Lda.	Sim		
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina							

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Sertralina			50mg		
		Aserin	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Vir Portugal, Lda.	
				50mg		
		Semonic	Comprimido revestido por película	150mg	Neuraxpharm Spain, S.L.U.	Não
				200mg		
		Serlin	Comprimido revestido por película	100mg	Decomed Farmacêutica, Lda	Sim
			50mg			
	Sertralina Alter 100mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	100mg	Alter, S.A.		
	Sertralina Alter 50mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	50mg	Alter, S.A.		
	Sertralina	Sertralina Anova	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Anova – Produto Farmacêuticos, Lda.	Sim
				50mg		
		Sertralina Aserta	Comprimido revestido por película	100mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	
				50mg		
		Sertralina Atral	Comprimido revestido por película	50mg	Laboratórios Atral, S.A.	
Sertralina Aurobindo		Comprimido revestido por película	100mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
	50mg					
Sertralina Aurovitas	100mg					

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Sertralina			50mg		Sim
		Sertralina Azevedos	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.	
				50mg		
		Sertralina Basi	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	
				50mg		
		Sertralina Bluefish	Comprimido revestido por película	100mg	Bluefish Pharmaceuticals AB	
				50mg		
		Sertralina Bluepharma 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
		Sertralina Bluepharma 50mg comprimidos	Comprimido revestido por película	50mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
		Sertralina Ciclum	Comprimido revestido por película	100mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Cinfa 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Vitória, S.A.	
		Sertralina Cinfa 50mg comprimidos		50mg		
		Sertralina Farmoz 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	
Sertralina Farmoz 50mg comprimidos	50mg					
Sertralina Genedec 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Decomed Farmacêutica, Lda.			
Sertralina Genedec 50mg comprimidos		50mg				

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Sertralina	Sertralina Generis Phar	Comprimido revestido por película	100mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
				50mg		
		Sertralina Generis 100mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	100mg		
				Sertralina Generis 50mg comprimidos revestidos		
		Sertralina Gerlina	Comprimido revestido por película	100mg	Bluemed, Unipessoal, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Germed	Comprimido revestido por película	100mg	Germed Farmacêutica, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Gluvat	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Anova – Produtos Farmacêuticos, Lda..	
				50mg		
		Sertralina GP 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	GP – Genéricos Portugueses, Lda.	
		Sertralina GP 50mg comprimidos		50mg		
		Sertralina J. Neves	Comprimido revestido por película	100mg	Sidefarma – Sociedade Industrial de Expansão Farmacêutica, S.A.	
				50mg		
Sertralina Krka	Comprimido revestido por película	100mg	KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.			
		50mg				
Sertralina Mylan	Comprimido revestido por película	100mg	Mylan, Lda			

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina				50mg		Sim
		Sertralina Pensa	Comprimido revestido por película	100mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	
				50mg		
		Sertralina Pharmakern 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.	
		Sertralina Pharmakern 50mg comprimidos		50mg		
	Sertralina Quimedical	Comprimido revestido por película	100mg	IPCA – Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda.		
	Sertralina	Sertralina Quimedical	Comprimido revestido por película	50mg	IPCA – Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda.	
		Sertralina Ratiopharm	Comprimido revestido por película	100mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Sandoz 100mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	100mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	
		Sertralina Sandoz 50mg comprimidos revestidos		50mg		
		Sertralina Sertabal	Comprimido revestido por película	100mg	Baldacci – Portugal, S.A.	
				50mg		
	Sertralina Somidal 100mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	100mg	Alter, S.A.		
Sertralina Somidal 50mg comprimidos revestidos	50mg					

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Sertralina	Sertralina SVUS	Comprimidos revestido por película	100ng	Neuraxpharm Spain, S.L.U.	Sim
				50mg		
		Sertralina Tetrafarma 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Tetrafarma – Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Teva 100mg comprimidos	Comprimido revestido por película	100mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.	
		Sertralina Teva 50mg comprimidos	Comprimido revestido por película	50mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.	
		Sertralina ToLife	Comprimido revestido por película	100mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	
				50mg		
		Sertralina Wynn	Comprimido revestido por película	100mg	Anoxe, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Vir	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Vir Portugal, Lda.	
				50mg		
		Sertralina Zentiva	Comprimido revestido por película	100mg	Sentiva Portugal, Lda.	
	50mg					
Zoloft	Comprimido revestido por película	100mg	Laboratórios Pfizer, Lda.			
		50mg				
	Concentrado para solução oral	20mg/ml				
Fluvoxamina	Dumyrox	Comprimido revestido por película	100mg	BGP Products Unipessoal Lda.	Não	

				50mg		
		Fluvoxamina BGP	Comprimido revestido por película	100mg	Mylan, Lda	Sim
				500mg		
		Fluvoxamina Generis	Comprimido revestido por película	100mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				50mg		
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Escitalopram	Cipralelex	Comprimido revestido por película	10mg	H. Lundbeck A/S	Não
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Gotas orais, solução	20mg/ml		
		Escitalopram Alkaloid	Comprimido revestido por película	10mg	Alkaloid – Int. d. o. o.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Alter Genéricos	Comprimido revestido por película	10mg	Alter Genéricos – Comercialização de Produtos Genéricos, Lda.	
				15mg		
				20mg		
5mg						

			Gotas orais, solução	10mg/ml		
				20mg/ml		
		Escitalopram Apotex	Comprimido orodispersível	10mg	Apotex Europe, B.V.	
				15mg		
				20mg		
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Apotex	Comprimido orodispersível	5mg	Apotex Europe, B.V.	Sim
		Escitalopram Aristo	Comprimido revestido por película	10mg	Aristo Pharma GmbH	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Aurobindo	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Aurovitas	Comprimido revestido por película	10mg		
				15mg		
				20mg		

				5mg		
		Escitalopram Azevedos	Comprimido revestido por película	10mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.	
				20mg		
				5mg		
				10mg		
		Escitalopram Basi	Comprimido revestido por película	10mg	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Basi	Comprimido revestido por película	20mg	Laboratórios Basi – Indústria Farmacêutica, S.A.	Sim
				5mg		
		Escitalopram Bluefish	Comprimido revestido por película	10mg	Bluefish Pharmaceuticals AB	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Bluepharma	Comprimido revestido por película	10mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Ciclum	Comprimido orodispersível	10mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
				15mg		

				20mg		
				5mg		
			Comprimido revestido por película	10mg		
				20mg		
		Escitalopram Cinfa	Comprimido revestido por película	10mg	Laboratórios Vitória, S.A.	
				15mg		
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Cinfa	Comprimido revestido por película	20mg	Laboratórios Vitória, S.A.	Sim
				5mg		
		Escitalopram Clamed	Comprimido revestido por película	10mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
				10mg/ml		
		Gotas orais, solução		20mg/ml		
		Escitalopram Codepric	Comprimido revestido por película	10mg		
				15mg		
				20mg		
Escitalopram Condronac	Comprimido orodispersível	10mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.			

				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Daquimed	Comprimido revestido por película	10mg	Axone, Lda.	
				15mg		
				20mg		
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Daquimed	Comprimido revestido por película	5mg	Axone, Lda.	Sim
		Escitalopram Decomed	Comprimido revestido por película	10mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Farmoz	Comprimido revestido por película	10mg	Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Gotas orais, solução	10mg/ml		
20mg/ml						
Escitalopram Genedec	Comprimido orodispersível	10mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	Não		

				20mg		
			Comprimido revestido por película	10mg		Sim
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Generis	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Generis	Comprimido revestido por película	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
		Escitalopram Generis Phar	Comprimido revestido por película	10mg		
				20mg		
		Escitalopram Goldfarma	Comprimido revestido por película	10mg	Gold Farma – Comércio de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Heipram	Comprimido revestido por película	10mg	Alter, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Gotas orais, solução	10mg/ml		

				20mg/ml		
		Escitalopram Hetero	Comprimido revestido por película	10mg	Hetero Europe, S.L.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Krka	Comprimido revestido por película	10mg	KRKA d.d., novo mesto	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Krka	Comprimido revestido por película	20mg	KRKA d.d., novo mesto	Sim
				5mg		
		Escitalopram Labesfal	Comprimido revestido por película	10mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				20mg		
		Escitalopram Limeg	Comprimido revestido por película	10mg		
				20mg		
		Escitalopram Mylan	Comprimido revestido por película	10mg	Mylan, Lda	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Ocarbix	Gotas orais, solução	10mg/ml	Farmoz Genéricos – Sociedade Técnico Medicinal, Lda	
				20mg/ml		

		Escitalopram Osir	Comprimido revestido por película	10mg	Pentafarma Especialidades – Soc. Técnico Medicinal, Lda.	
				20mg		
		Escitalopram Phagecon	Comprimido revestido por película	10mg	Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.	
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Pharmakern	Comprimido revestido por película	10mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Pharmakern	Comprimido revestido por película	15mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda	
				20mg		
		Escitalopram Pharmanel	Comprimido revestido por película	10mg	Pharmanel Commercial Pharmaceutical, S.A.	
				20mg		
		Escitalopram Ranbaxy	Comprimido revestido por película	15mg	Ranbaxy Pharmacie Generiques, SAS	
				5mg		
		Escitalopram Ratiopharm	Comprimido orodispersível	10mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Comprimido revestido por película	10mg		
					Sim	

				20mg		
		Escitalopram Sandoz	Comprimido orodispersível	10mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Comprimido revestido por película	10mg		
				20mg		
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Teclave	Comprimido orodispersível	10mg	Sandoz S.p.A	Sim
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Tecnigen	Comprimido revestido por película	10mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Escitalopram Tecnilin	Comprimido revestido por película	10mg		
				15mg		
				20mg		

		Escitalopram Tecnilor	Comprimido revestido por película	10mg	Farma 1000 – Prod. Farmacêuticos, Lda.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		
			Gotas orais, solução	10mg/ml		
				20mg/ml		
		Escitalopram Tetrafarma	Comprimido revestido por película	10mg	Tetrafarma – Produtos Farmacêuticos, Lda.	
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Tetrafarma	Comprimido revestido por película	15mg	Tetrafarma – Produtos Farmacêuticos, Lda	Sim
				20mg		
				5mg		
			Gotas orais, solução	10mg/ml		
				20mg/ml		
			Escitalopram Teva	Comprimido revestido por película		
		20mg				
		Escitalopram Tillomed	Comprimido revestido por película	10mg	Glenmark Pharmaceuticals Europe Ltd.	
				15mg		
				20mg		
				5mg		

		Escitalopram Tolife	Comprimido revestido por película	10mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.			
				15mg				
				20mg				
				5mg				
			Gotas orais, solução	10mg/ml				
				20mg/ml				
		Escitalopram Zentiva	Comprimido orodispersível	10mg	Zentiva Portugal, Lda.			
		Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Escitalopram Zentiva	Comprimido orodispersível	15mg	Zentiva Portugal, Lda.	Sim
						20mg		
						5mg		
Comprimido revestido por película	10mg				Não			
	20mg							
Sentipra	Comprimido orodispersível			10mg	Neola Pharma SRL	Sim		
				15mg				
				20mg				
				5mg				
Sipralone	Comprimido revestido	10mg	Laboratoires SMB S.A.					
		20mg						

		Zecidec	Comprimido revestido por película	10mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	Não
				15mg		
				20mg		
				5mg		
		Zocital	Comprimido revestido por película	10mg		
				15mg		
				20mg		
Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Escitalopram	Zocital	Comprimido revestido por película	5mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	Não
Inibidores da monoamina oxidase A	Moclobemida	Aurorix	Comprimido revestido por película	150mg	BGP Productcs, Unipessoal Lda.	Não
		Moclobemida Genedec 150mg comprimidos	Comprimido revestido por película	150mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	Sim
		Zorix	Comprimido revestido por película	150mg		Não
				300mg		
Outros antidepressivos	Oxitriptano	Cincofarm	Cápsula	100mg	Angelini Farmacêutica, Lda.	Não
	Mianserina	Tolvon	Comprimido revestido	30mg	Merck Sharp & Dohme, Lda.	
	Trazodona	Trazodona Farnoz	Comprimido	100mg	Farnoz – SociedadeTécico Medicinal, S.A.	Sim
				150mg		
				50mg		

		Trazodona Genris	Comprimido	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.					
				100mg						
		Trazodona Labesfal	Comprimido	100mg						
				150mg						
				50mg						
		Trazodona Ratiopharm	Comprimido	100mg			Ratopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêutico, Lda.			
				150mg						
		Outros antidepressivos	Trazodona	Trazone AC			Comprimido de libertação moificada	150mg	Tecnifar – Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.	Não
								Trazone OD		
				300mg						
Triticum	Comprimido revestido por película			100mg						
				Triticum AC	Comprimido de libertação prolongada	150mg				
Triticum OD	Comprimido de libertação prolongada					150mg	Angelini Farmacêutica, Lda.			
			300mg							
Mirtazapina	Mirtazapina Almus		Comprimido revestido por película	15mg	Almus, Lda.	Sim				
				30mg						
	Mirtazapina Alter		Comprimido orodispersível	15mg	Alter, S.A.					
		30mg								

				45mg			
		Mirtazapina Alter 15mg comprimidos	Comprimido revestido por película	15mg			
		Mirtazapina Alter 30mg comprimidos	Comprimido revestido por película	30mg			
		Mirtazapina Aurobindo	Comprimido orodispersível	15mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
				30mg			
				45mg			
			Comprimido revestido por película	15mg			
Outros antidepressivos	Mirtazapina	Mirtazapina Aurobindo	Comprimido revestido por película	30mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim	
				45mg			
		Mirtazapina Aurovitas	Comprimido orodispersível	15mg			
				30mg			
				45mg			
		Comprimido revestido por película	15mg				
			30mg				
		Mirtazapina Azevedos	Comprimido orodispersível	15mg			Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.
				30mg			
				45mg			
Comprimido revestido por película	15mg						

				30mg		
		Mirtazapina Bluefish	Comprimido orodispersível	15mg	Bluefish Pharmaceuticals AB	
				30mg		
				45mg		
		Mirtazapina Bluepharma	Comprimido revestido por película	15mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	
				30mg		
		Mirtazapina Carencil	Comprimido revestido	30mg	Jaba Recordati, S.A.	
Outros antidepressivos	Mirtazapina	Mirtazapina Ciclum	Comprimido orodispersível	15mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	Sim
				30mg		
		Mirtazapina Cinfa	Comprimido revestida por película	30mg	Laboratórios Vitória, S.A.	
		Mirtazapina Farmoz 15mg comprimidos	Comprimido revestido por película	15mg	Farmoz – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.	
		Mirtazapina Farmoz 30mg comprimidos		30mg		
		Mirtazapina Generis	Comprimido orodispersível	15mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				30mg		
				45mg		
			Comprimido revestido por película	15mg		
				30mg		
45mg						

		Mirtazapina Generis Phar	Comprimido revestido por película	15mg			
				30mg			
		Mirtazapina Jaba	Comprimido revestido por película	15mg	Jaba Recordati, S.A.		
				30mg			
		Mirtazapina KRKA	Comprimido orodispersível	15mg	KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.		
				30mg			
				45mg			
Outros antidepressivos	Mirtazapina	Mirtazapina Krka	Comprimido revestido por película	30mg	KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda	Sim	
		Mirtazapina Labesfal	Comprimido orodispersível	15mg	Generis Farmacêutica, S.A.		
				30mg			
				45mg			
		Mirtazapina Mylan	Comprimido orodispersível	15mg	Mylan, Lda		
				30mg			
				45mg			
				Comprimido revestido por película	30mg		
		Mirtazapina Psidep 15mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido	15mg	Laboratórios Atral, S.A.		

		Mirtazapina Psidep 30mg comprimidos revestidos	Comprimidos revestido	30mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
		Mirtazapina Ratiopharm	Comprimido orodispersível	15mg		
				30mg		
				45mg		
		Mirtazapina Ratiopharm 15mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	15mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
Mirtazapina Ratiopharm 30mg comprimidos revestidos	Comprimido revestido por película	30mg				
Outros antidepressivos	Mirtazapina	Mirtazapina Ritisca	Comprimido revestido por película	45mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
		Mirtazapina Sandoz	Comprimido orodispersível	15mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	
				30mg		
		Mirtazapina ToLife 15mg comprimidos	Comprimido revestido por película	15mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	
		Mirtazapina ToLife 30mg comprimidos	Comprimido revestido por película	30mg		
		Mirtazapina Vida	Comprimido revestido	15mg	Vida – Produtos Farmacêuticos, S.A.	
				30mg		
		Mirtazapina Zentiva	Comprimido revestido por película	15mg	Zentiva Portugal, Lda.	
				30mg		

Outros antidepressivos		Rameron Soltab	Comprimido orodispersível	45mg	Merck Sharp & Dohme, Lda.	Não
				15mg		
				30mg		
				45mg		
	Tianeptina	Neluptin	Comprimido revestido por película	12,5mg	Lupin Europe GmbH	Sim
		Stablon	Comprimido revestido	12,5mg	Servier Portugal – Especialidades Farmacêuticas, Lda	Não
		Tianeptina Generis	Comprimido revestido por película	12,5mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim
		Tianpetina Mylan	Comprimido revestido por película	12,5mg	Mylan, Lda	Sim
	Venlafaxina	Desinax Desinax	Comprimido de libertação prolongada	150mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.	Não
				75mg		
		Efexor XR	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Laboratórios Pfizer, Lda	
				225mg		
				37,5mg		
				75mg		
	Venlafaxina	Genexin	Comprimido de libertação prolongada	150mg	Decomed Farmacêutica, Lda.	Não
37,5mg						
75mg						

		Pracet	Comprimido de liberação prolongada	150mg	Laboratórios Liconsa S.A.		
				225mg			
				37,5mg			
				75mg			
		Venlafaxina Alter	Cápsula de liberação prolongada	150mg	Alter, S.A.		Sim
				37,5mg			
				75mg			
		Venlafaxina Anova	Cápsula de liberação prolongada	150mg	Laboratórios Anova – Produtos Farmacêuticos, Lda.		
				37,5mg			
				75mg			
Outros antidepressivos	Venlafaxina	Venlafaxina Aurobindo	Cápsula de liberação prolongada	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim	
				37,5mg			
				75mg			
		Venlafaxina Aurovitas	Cápsula de liberação prolongada	150mg			
				37,5mg			
				75mg			
		Comprimido	37,5mg				
			75mg				

		Venlafaxina Azevedos	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Laboratórios Azevedos – Indústria Farmacêutica, S.A.	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Bexalov	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Sandoz Farmacêutica, Lda.	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Bluefish XR	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Bluefish Pharmaceuticals AB	
				225mg		
				75mg		
Outros antidepressivos	Venlafaxina	Venlafaxina Bluepharma	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Bluepharma Genéricos – Comércio de Medicamentos, S.A.	Sim
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Ciclum	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
				225mg		
				37,5mg		
				75mg		
Venlafaxina Eurogenus	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Germed Farmacêutica, Lda.			

				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Generis	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Generis Phar	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Krka	Cápsula de libertação prolongada	150mg	KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda	
Outros antidepressivos	Venlafaxina	Venlafaxina Krka	Cápsula de libertação prolongada	37,5mg	KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal, Lda.	Sim
				75mg		
		Venlafaxina Labesfal	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Mepha	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Mepha – Investigação, Desenvolvimento e Fabricação Farmacêutica, Lda	
				37,5mg		
				75mg		

		Venlafaxina Mylan	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Mylan, Lda	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Oara	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Bluepharma – Indústria Farmacêutica, S.A.	
				37,5mg		
				75mg		
Outros antidepressivos	Venlafaxina	Venlafaxina Pharmakern	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina Ratiopharm	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				225mg		
				75mg		
		Venlafaxina Sandoz	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Sandoz Farmacêutica, Lda	
				37,5mg		
				75mg		
		Venlafaxina TAD	Cápsula de libertação prolongada	150mg	TAD pharma GmbH	
				37,5mg		
				75mg		

		Venlafaxina Tarmix	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda		
				75mg			
		Venlafaxina Teva	Cápsula de libertação prolongada	150mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda		
				37,5mg			
				75mg			
		Venlafaxina toLife	Comprimido de libertação prolongada	150mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.		Não
				37,5mg			
				75mg			
		Venlafaxina toLife 37,5mg comprimidos	Comprimido revestido por película	37,5mg	ToLife – Produto Farmacêuticos, S.A.		Sim
		Outros antidepressivos	Venlafaxina	Venlafaxina toLife 75mg comprimidos	Comprimido revestido por película		75mg
Venlafaxina Zentiva	Cápsula de libertação prolongada			150mg	Zentiva Portugal, Lda		
				37,5mg			
				75mg			
Venxin	Comprimido de libertação prolongada			150mg	Decomed Farmacêutica, Lda	Não	
				37,5mg			
				75mg			
Zaredrop	Solução oral	75mg/ml	Italfarmaco – Produtos Farmacêuticos, Lda	Sim			
Zarelis	Comprimido de libertação prolongada	150mg		Não			

				225mg		
				300mg		
				37,5mg		
				75mg		
	Milnaciprano	Ixel	Cápsula	25mg	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda	Não
				50mg		
	Reboxetina	Edronax	Cmprimido	4mg	Laboratórios Pfizer, Lda.	Não
	Duloxetina	Cymbalta	Cápsula gastrorresistente	30mg	Eli Lilly Neberland, B.V.	Não
				60mg		
	Outros antidepressivos	Duloxetina	Duloxetina Actavis	Cápsula gastrorresistente	30mg	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda.
60mg						
Duloxetina Alter			Cápsula gastrorresistente	30mg	Alter, S.A.	
				60mg		
Duloxetina Amperlem			Cápsula gastrorresistente	30mg	ToLife – Produtos Frmacêuticos, S.A.	
				60mg		
Duloxetina Atral			Cápsula gstrorresistente	30mg	Laboratórios Atral, S.A.	
				60mg		
Duloxetina Aurrobindo			Cápsula gastrorresistente	20mg	Generis Farmacêutica, S.A.	

				30mg				
				40mg				
				60mg				
				Duloxetina Aurovitas			Cápsula gastrorresistente	30mg
								60mg
				Duloxetina Azevedos			Cápsula gastrorresistente	30mg
				60mg				
		Duloxetina Biofarmoz	Cápsula gastrorresistente	30mg	Biofarmoz – Sociedade Técnico Medicinal, Unip. Lda.			
				60mg				
		Outros antidepressivos	Duloxetina	Duloxetina Bluepharma	Cápsula gastrorresistente		30mg	Bluepharma Génércios – Comércio de Medicamentos, S.A
							60mg	
				Duloxetina Ciclum	Cápsula gastrorresistente		30mg	Ciclum Farma Unipesoal, Lda
60mg								
Duloxetina Farmoz	Cápsula gastrorresistente			30mg	Farmoz – Soiedade Técnico Medicinal, S.A.			
				60mg				
Duloxetina Generis	Cápsula gastrorresistente			30mg	Generis Farmacêutica, S.A.			
				60mg				
Duloxetina Generis Phar	Cápsula gastrorresistente			30mg				

				60mg		
		Duloxetina Krka	Cápsula gastrorresistente	30mg	KRKA d.d., Novo mesto	
				60mg		
				90mg		
		Duloxetina Lily	Cápsula gastroresistente	30mg	Eli Lilly Nederland, B.V.	Não
				60mg		
		Duloxetina Mepha	Cápsula gastrorresistente	30mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda	Sim
				60mg		
		Duloxetina Mylan	Cápsula gastrorresistente	30mg	Mylan SAS	
Outros antidepressivos	Duloxetina	Duloxetina Mylan	Cápsula gastrorresistente	60mg	Mylan SAS	Sim
		Duloxetina Neredal	Cápsula gastrorresistente	30mg	Laboratórios Lesvi, S.L.	
				60mg		
		Duloxetina Pentafarma	Cápsula gastrorresistente	30mg	Pentafarma – Sociedade Técnico-Medicinal, S.A..	
				60mg		
		Duloxetina Pharmakern	Cápsula gastrorresistente	20mg	Pharmakern Portugal – Produtos Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda	
				30mg		
				40mg		

				60mg		
		Duloxetina ratiopharm	Cápsula gastrorresistente	30mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				60mg		
		Duloxetina Sandoz	Cápsula gastrorresistente	30mg	Sandoz Farmacêutica, Lda	
				60mg		
		Duloxetina Tecnigen	Cápsula gastrorresistente	30mg	Farmoz Genéricos – Sociedade Técnico Medicinal, Lda.	
				60mg		
Duloxetina Teva	Cápsula gastrorresistente	30mg	Teva Pharma – Proodutos Farmacêuticos, Lda.			
		60mg				
Duloxetina toLife	Cápsula gastrorresistente	30mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.			
Outros antidepressivos	Duloetina	Duloxetina toLife	Cápsula gastrorresistentees	60mg	ToLife – Produtos Farmacêuticos, S.A.	Sim
		Duloxetina Zentiva	Cápsula gaastrorresistente	30mg	Zentiva k.s.	
				60mg		
		Xeristar	Cápsula gastrorresistente	30mg	Eli Lilly Nederland, B.V.	Não
				60mg		
		Yentreve	Cápsula gastrorresistente	20mg		
	40mg					
Agomelatina	Agomelatina Aristo	Comprimido revestido por película	25mg	Aristo Pharma GmbH	Sim	

		Agomelatina Ciclum	Comprimido revestido por película	25mg	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.	
		Agomelatina Generis	Comprimido revestido por película	25mg	Generis Farmacêutica, S.A.	
		Agomelatina Mylan	Comprimido revestido por película	25mg	Mylan, Lda	
		Agomelatina Neuraxpharm	Comprimido revestido por película	25mg	Neuraxpharm Arzneimittel GmbH	
		Agomelatina ratiopharm	Comprimido revestido por película	25mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Prontos Farmacêuticos, Lda	
		Agomelatina Sandoz	Comprimido revestido por película	25mg	Sandoz Farmacêutica, Lda	
		Agomelatina TAD	Comprimido revestido por película	25mg	TAD pharm GmbH	
		Agomelatina Teva	Comprimido revestido por película	25mg	Teva B.V.	
		Agomelatina Zentiva	Comprimido revestido por película	25mg	Zentiva Portugal, Lda	
Outros antidepressivos	Agomelatina	Thymanax	Comprimido revestido por película	25mg	Servier (Ireland) Industrie, Ltd.	Não
		Valdoxan	Comprimido revestido por película	25mg	Les Laboratoires Servier	
	Vortioxetina	Brintellix	Comprimido revestido por película	10mg	H. Lundbeck A/S	Não
				15mg		
				20mg		
				5mg		
				20mg/ml		
	Bupropiona	Bupropiona Generis	Comprimido de libertação modificada	150mg	Generis Farmacêutica, S.A.	Sim

				30mg		
		Bupropiona ratiopharm	Comprimido de libertação modificada	150mg	Ratiopharm – Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda	
				300mg		
		Bupropiona Sandoz	Comprimido de libertação modificada	150mg	Sandoz Farmacêutica, Lda	
		Elontril	Comprimido de libertação modificada	150mg	Bial – Portela & C ^a , S.A.	Não
				300mg		
		Wellbutrin XR	Comprimido de libertação modificada	150mg	GiacoSmithkline Produtos Farmacêuticos, Lda.	
				300mg		
		Zyban	Comprimido de libertação prolongada	150mg		
Outros antidepressivos	Bupropiona + Naltrexona	Mysimba	Comprimido de libertação prolongada	30mg + 8mg	Orexigen Therapeutis Ireland Limited	