

A FARMACOGENÉTICA NA ELUCIDAÇÃO DA VARIABILIDADE BIOLÓGICA NAS RESPOSTAS A FARMACOTERAPIA COM ANTIDEPRESSIVOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Autores: Maria Fernanda Barreto Barbosa¹, Wilson Roberto Malfará²

Colaboradores: Ana Cecília Pereira Ribeiro³

^{1,2,3} Centro Universitário Barão de Mauá

¹maria.bbarbosa@hotmail.com Medicina, ²wilson.malfara@baraodemaua.br

RESUMO

A farmacogenética tem sido reportada com uma das responsáveis pela variabilidade de efeitos a muitos fármacos, sobretudo dos antidepressivos. Uma revisão bibliográfica sistemática aos pares foi realizada no intuito de verificar a relação da farmacogenética com os tratamentos propostos para depressão. Concluiu-se que o tratamento da depressão guiado pela farmacogenética contribui com o aumento no sucesso terapêutico e com a minimização da ocorrência de efeitos adversos.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença grave e presente em todo o cenário mundial, sendo umas das causas mais prevalentes de morbimortalidade e incapacitação. Pode ser causado por múltiplos fatores, estando associado a causas neurobiológicas, genéticas e ambientais, sendo os sintomas mais comuns o humor triste persistente, cansaço inexplicado, diminuição da vontade de realizar atividades que previamente causavam bem-estar, além de alterações somáticas e cognitivas que impactam de forma negativa na capacidade funcional do paciente (SANTANA, 2022).

Estima-se que na população mundial a prevalência de depressão seja de 4,4%, totalizando mais de 300 milhões de indivíduos acometidos. A incidência da depressão se apresenta em maior número no sexo feminino. Vários estudos buscam determinar alguma correlação para este fato, sendo comum encontrar a descrição de diferenças genéticas, fatores hormonais e sócio-ambientais. A sobrecarga nos papéis sociais, maior exposição a eventos estressantes, além da estereotipação da doença, vista como sinal de fraqueza, o que muitas vezes contribui que homens com depressão não busquem atendimento médico, o que pode justificar a hipótese de que estes sejam subdiagnosticados (SOUSA, 2021).

O tratamento desse transtorno se dá através de psicoterapia, terapia somática e farmacoterapia. A principal categoria de fármacos disponíveis é aquela que atua na inibição seletiva de recaptção de serotonina (ISRS) e os antidepressivos duais, que contribuem aumentando a permanência principalmente da serotonina e noradrenalina na fenda sináptica. Atualmente, existem diversos estudos que verificam que a variabilidade genética altera a forma como estas classes de fármacos atuam, mudando de forma significativa os efeitos entre pacientes diferentes (CARVALHO, 2022).

Neste sentido, a variação genética é fator determinante na eficácia de medicamentos, uma vez que impacta diretamente no modo como estes são absorvidos, distribuídos, biotransformados e eliminados (farmacocinética), assim como em seu mecanismo de ação (farmacodinâmica). As avaliações farmacogenéticas, com utilização de testes laboratoriais com genes pré-definidos, surgem como estratégia da denominada medicina de precisão, visando guiar a utilização de medicamentos de modo a personalizar o tratamento, aumentando assim a eficácia terapêutica e reduzindo efeitos adversos (PÉREZ, 2017). No caso do TDM, estima-se que a eficácia dos fármacos fiquem em torno de 60% para uma resposta parcial e 40% sem nenhuma resposta, fazendo com que o tratamento seja um desafio para os profissionais de saúde (SANTANA, 2022). Além disso, em torno de 20% a 30% dos pacientes não atingem a remissão completa mesmo com modificação das medicações e/ou aumento das doses (KOWALSKI, 2021).

Diante disso, a rastreabilidade farmacogenética, no contexto da depressão, pode ser considerada uma alternativa válida com intuito de aumentar a probabilidade de eficácia no tratamento, redução de efeitos tóxicos e diminuição no tempo de tratamento (NILO, 2020; PÉREZ, 2017).

Diante da notável relevância da medicina de precisão como terapia guia ao tratamento do TDM, o presente estudo busca analisar o emprego de

testes farmacogenéticos, como norteadores no tratamento desta enfermidade.

OBJETIVOS

Analisar, através de revisão sistemática de literatura, a correlação e a contribuição que os testes de genotipagem representam nos desfechos clínicos relacionados ao aumento da efetividade e redução de eventos adversos, na farmacoterapia antidepressiva.

MÉTODOS

Desenho do estudo e estratégia

Trata-se de uma revisão sistemática, com dados quantitativos, onde foi utilizada a estratégia PICOT (P: população, I: intervenção, C: controle, O: desfecho, T: tipo de estudo), onde no estudo P: pacientes com TDM, em uso de antidepressivos; I: Testes farmacogenéticos; C: pacientes não submetidos a testes de genotipagem; O: interferência dos testes genotípicos na terapêutica antidepressiva; T: ensaios clínicos randomizados e coorte. Com a aplicação da estratégia chegou-se a seguinte questão: “Os testes de genotipagem contribuem com a efetividade da terapêutica antidepressiva?” As pesquisas foram realizadas de dezembro de 2022 a fevereiro de 2023 (pesquisa de 10 anos), utilizando as bases de dados: EMBASE, Pubmed, Medline e Web of Science sob a aplicação dos descritores: Transtorno depressivo AND testes farmacogenéticos OR farmacogenética OR medicina de precisão. A busca dos artigos foi efetuada na data de 26 de fevereiro de 2023. Todas as etapas foram realizadas por dois revisores de forma independente.

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte, realizados entre 2013 a 2022, com população composta apenas por adultos, entre 18 e 65 anos, que receberam diagnóstico feito por profissionais de transtorno depressivo maior utilizando o DSM-5, tendo o desfecho de interferência dos testes de genotipagem na melhoria da terapêutica antidepressiva, analisado por escala definida (Hamilton-17), através de trabalhos publicados no idioma inglês, espanhol e português.

Foram excluídos estudos em que os pacientes receberam qualquer outro diagnóstico psiquiátrico de acordo com o DSM-5. Pacientes com doenças hepáticas, renais e cardiovasculares. Foram excluídos também artigos que apresentavam

informações repetidas ou disponíveis em outros artigos.

Avaliação da Qualidade

Os estudos que cumpriram os critérios de inclusão foram avaliados quanto à qualidade metodológica. Os artigos desta revisão foram avaliados quanto à adequação metodológica empregada na seleção da amostra, coleta e análise dos dados de acordo com o instrumento de Jadad adaptado para estudos clínicos randomizados através de cinco perguntas: 1. O estudo foi descrito como randomizado? 2. O método de randomização é adequado? 3. O estudo foi descrito como duplo-cego? 4. O método de mascaramento foi usado adequadamente? 5. Foram descritas as perdas e desistências?

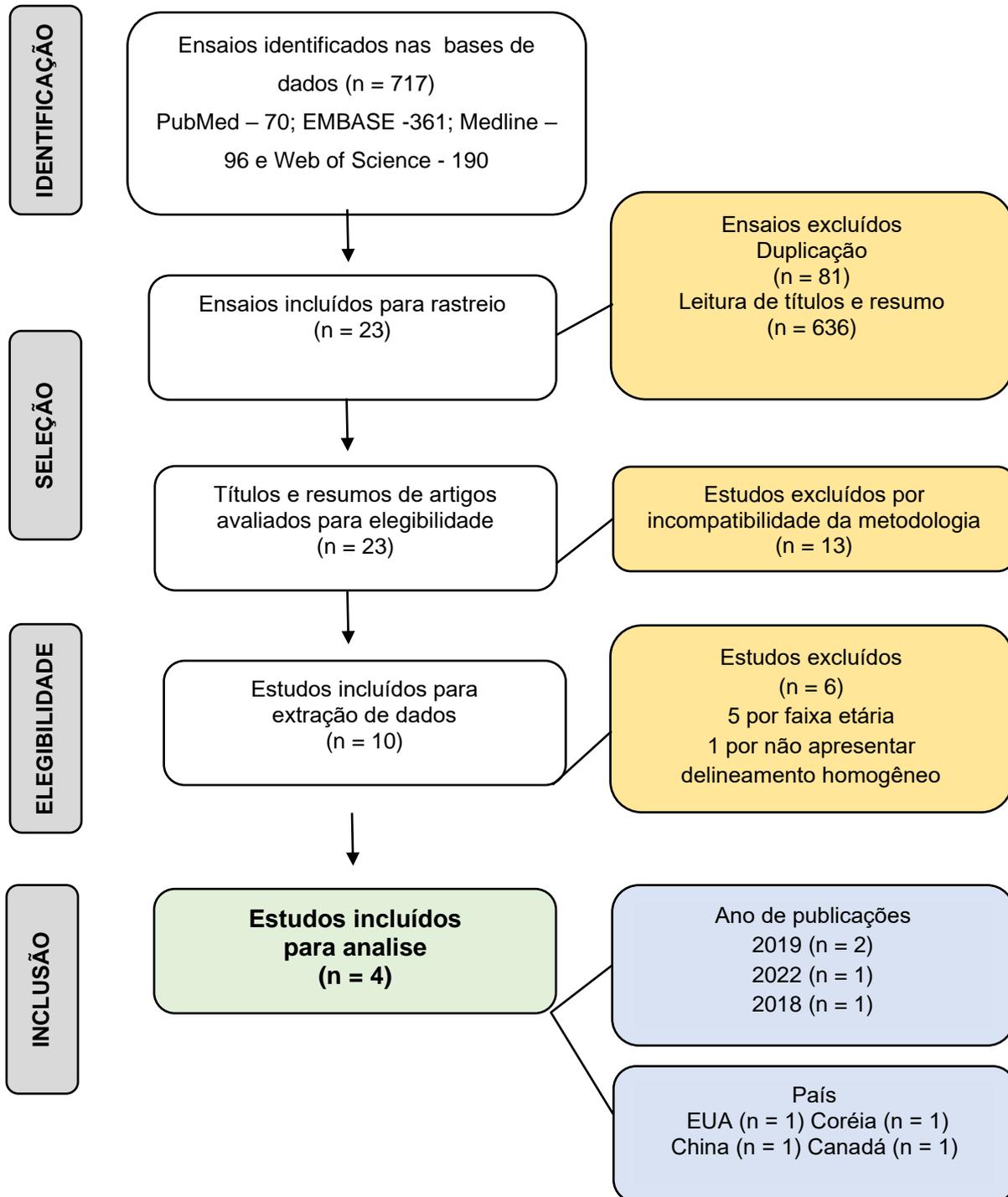
As respostas “sim” para as perguntas 1, 3 e 5 resultam em um ponto e cada resposta “não” considera-se zero. Já para os questionamentos 2 e 4, a cada resposta “sim” soma-se um ponto e a resposta “não” diminui-se um ponto. Caso o estudo não tenha resposta apresentada ou não seja claro quanto as questões 2 e 4, o valor pontuado é de zero. Estudos com valores menores que 3 pontos são considerados de qualidade fraca, pontuação igual a 3 são considerados de qualidade moderada e acima de 3 pontos de qualidade elevada (JADAD, 1996). Após a leitura na íntegra dos 10 artigos selecionados ao final da aplicação dos filtros dos critérios de exclusão, fato este consumado por dois revisores independentes.

RESULTADOS

Foram encontrados 717 artigos, somando-se as quatro bases de dados consultadas, restando 636 após exclusão das duplicatas (n = 81). A estratégia de busca identificou números nas respectivas bases de dados analisadas (Figura 1). Após a leitura pareada, por 2 revisores independentes, dos títulos e resumos, foram selecionados 23 estudos por consenso entre os autores. Após esta etapa, foram ainda excluídos 13 artigos pois os métodos aplicados por eles, não estavam contemplados nos critérios de inclusão. Após a leitura na íntegra dos 10 restantes, 5 artigos foram excluídos por não se adequarem a faixa etária estabelecida e 1 artigo por não apresentar delineamento homogêneo (n=1), sendo utilizados apenas 4 para serem analisados (Figura 1).

Para análise dos 4 artigos, os estudos foram compilados em tabela contendo ano, autor, título, objetivo, método, resultados e avaliação da qualidade baseada na classificação de Jadad (Tabela 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria.

Tabela 1- Caracterização dos estudos científicos de acordo com as variáveis: autor(es), ano, título do artigo, objetivos, metodologia e principais resultados dos estudos.

Autor	Título	Objetivo	Metodologia	Principais resultados
Han et al., 2018	A Pharmacogenomic-based Antidepressant Treatment for Patients with Major Depressive Disorder: Results from an 8-week, Randomized, Single-blinded Clinical Trial	Analisar a farmacogenômica (PGATx) no TDM) com melhor orientação terapêutica medicamentosa.	Ensaio clínico randomizado, simples-cego.	A mudança média do escore HAMD-17 foi significativamente diferente entre os dois grupos favorecendo o PGATx em -4,1 pontos de diferença ($p = 0,010$) no final do tratamento.
Shan et al., 2019	Preliminary Clinical Investigation of Combinatorial Pharmacogenomic Testing for the Optimized Treatment of Depression: A Randomized Single-Blind Study	Explorar os benefícios potenciais dos medicamentos antidepressivos relacionados às enzimas metabólicas e aos genes direcionados aos medicamentos.	Ensaio clínico randomizado, simples-cego.	Nenhuma diferença significativa ($P > 0,05$) nas pontuações totais do HAMD-17, nas taxas de resposta e na remissão foram encontradas entre os grupos guiados e não guiados ao final do tratamento.
Thase et al., 2019	Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications With Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial	Avaliar os resultados para o subconjunto de pacientes que se espera benefício devido ao uso do teste farmacogenômico combinatório, uma vez que estavam tomando medicamentos com interações gênicas-medicamentosas previstas.	Ensaio clínico randomizado controlado.	Entre os participantes que tomavam medicamentos sujeitos a interações gene-droga no início do estudo, os resultados na semana 8 melhoraram significativamente para aqueles no braço de tratamento guiado em comparação com TAU.
Twari et al., 2022	Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial	Avaliar os resultados clínicos quando o tratamento foi guiado por um teste farmacogenômico combinatório (cuidados guiados) em comparação com o TAU, entre pacientes canadenses, com TDM que tiveram pelo menos um teste anterior de medicação com falha.	Ensaio clínico randomizado controlado cego.	O desfecho primário foi a melhora dos sintomas (alteração na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens, HAM-D17) na semana 8.

Legenda: HAM-D17 (Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton); PGATx (tratamento antidepressivo baseado em farmacogenômica); TDM (transtorno depressivo maior); TAU (tratamento usual com antidepressivos).

A princípio, o estudo de Han et al. (2018), avaliou a eficácia e tolerabilidade do tratamento antidepressivo baseado no perfil genético (PGATx) em 100 pacientes com transtorno depressivo maior. Todos os pacientes recrutados foram alocados aleatoriamente para grupos PGATx ou tratamento usual (grupo controle – TAU). A variação média do escore HAMD-17 foi significativamente diferente entre os dois grupos favorecendo o PGATx em -4,1 pontos de diferença ($p = 0,010$) ao final do tratamento. A alteração média no escore FIBSER (*Frequency, intensity, burden of side effects rating*), que avalia a frequência e carga de efeitos colaterais, desde o

início foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento favorecendo o PGATx em – 2,5 pontos de diferença (valores significativos da escala) ($p = 0,028$). A taxa de resposta (71,7% vs. 43,6%, $p = 0,014$) também foi significativamente maior no PGATx do que no TAU no final do tratamento, enquanto a taxa de remissão foi numericamente maior no PGATx do que nos grupos TAU sem diferença estatística (45,5% versus 25,6%, $p=0,071$). O motivo do abandono precoce associado a eventos adversos também foi numericamente maior no TAU (n=9, 50,0%) do que no PGATx (n=4, 30,8%). O estudo em questão demonstrou claramente que o PGATx pode ser uma melhor opção de tratamento no tratamento do

TDM em termos de eficácia e tolerabilidade; no entanto, as deficiências do estudo podem limitar uma generalização.

Porém, Shan et al. (2019) em seus estudos visou explorar os benefícios potenciais dos medicamentos antidepressivos relacionados às enzimas metabólicas e aos genes direcionados aos medicamentos, identificar o tratamento ideal da depressão maior e fornecer uma referência para a seleção individualizada de medicamentos. Uma investigação prospectiva randomizada simples-cega foi conduzida por 8 semanas. Um relatório interpretativo baseado em farmacogenômico foi fornecido ao médico assistente no grupo guiado. Os pacientes deste grupo foram informados de que sua seleção de medicamentos foi direcionada por testes de DNA. No grupo não orientado, o tratamento foi fornecido com base na experiência clínica do médico, sem a orientação de testes farmacogenômicos. Entre os 80 pacientes inicialmente inscritos com depressão, 71 participaram dos conjuntos completos de análise de dados e foram designados em grupos guiados (31) e não guiados (40), respectivamente. Nenhuma diferença significativa ($P > 0,05$) nas pontuações totais do HAMD-17, as taxas de resposta e remissão foram encontradas entre os grupos guiados e não guiados no final do tratamento. A taxa de incidência de reação adversa foi de 55,56% no grupo guiado e 57,89% no grupo não guiado. O estudo sugeriu que o teste farmacogenômico pode não melhorar consideravelmente a eficiência clínica e a segurança para o grupo guiado.

No estudo Twari et al. (2022), em estudo randomizado controlado (ERC) nos EUA ("GUIDED"), melhorias significativas nas taxas de resposta e remissão foram observadas em pacientes que receberam tratamento guiado por testes farmacogenômicos combinatórios, em comparação com o tratamento usual (TAU). Os resultados do RCT "GAPP-MDD" canadense são apresentados. Ao se avaliar por 52 semanas, 3 braços, multicêntricos, avaliados nas semanas 0 (basal), 4, 8, 12, 24, 36 e 52, concentrando seu resultado na semana 8. O desfecho primário foi a melhora dos sintomas (alteração na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens, HAM-D17) na semana 8. Os resultados secundários incluíram resposta ($\geq 50\%$ de redução em HAM-D17) e remissão ($\text{HAM-D17} \leq 7$) na semana 8. Numericamente, os pacientes no braço de tratamento guiado tiveram maior melhora dos sintomas (27,6% versus 22,7%), resposta (30,3% versus 22,7%) e taxas de remissão (15,7% versus 8,3%) em comparação com TAU, embora essas diferenças não tenham sido estatisticamente significativas. Dado que o estudo GAPP-MDD (Canadense) foi insuficiente para detectar

diferenças estatisticamente significativas nos resultados dos pacientes, ele foi avaliado em paralelo com o maior ERC GUIADO. Observou-se que as melhorias relativas nas taxas de resposta e remissão foram consistentes entre os ensaios GAPP-MDD (33,0% de resposta, 89,0% de remissão) e GUIDED (31,0% de resposta, 51,0% de remissão).

Por fim, Thase et al. (2019) realizou um estudo controlado randomizado de 24 semanas para avaliar os resultados entre os pacientes com TDM quando o teste farmacogenômico combinatório foi usado para orientar a seleção de medicamentos em comparação com o tratamento usual (TAU). O mascaramento foi mantido até a 8ª semana.

Entre os participantes que tomavam medicamentos sujeitos a interações gene-droga no início do estudo, os resultados na semana 8 melhoraram significativamente para aqueles no braço de tratamento guiado em comparação com TAU (melhora dos sintomas: 27,1% versus 22,1%, $P = 0,029$; resposta: 27,0% versus 19,0%, $P = 0,008$; remissão: 18,2% versus 10,7%, $P = 0,003$). Quando os pacientes que trocaram de medicação foram avaliados, todos os resultados melhoraram significativamente no braço de tratamento guiado em comparação com TAU ($P = 0,011$ para melhora dos sintomas, $P = 0,011$ para resposta, $P = 0,008$ para remissão). Ao identificar e focar nos pacientes com interações genofármaco previstas, o uso de um teste farmacogenômico combinatório melhorou significativamente os resultados entre os pacientes com TDM que tiveram pelo menos uma falha de medicação anterior.

DISCUSSÃO

Inicialmente, é importante evidenciar que, diversas vezes, os grupos que receberam tratamentos guiados por testes farmacogenéticos responderam de maneira positiva em relação ao grupo que recebeu tratamento usual. Os resultados dos autores Han et al. (2018), Twari et al. (2022) e Thase et al. (2019) demonstraram que a maioria dos pacientes teve significativa diminuição dos sintomas depressivos, na resposta e remissão. Estes dados foram confirmados por escalas de avaliação da depressão internacionalmente reconhecidas, como Hamilton-17. No entanto, o estudo de Shant et al. (2019) não encontrou diferenças significativas entre os grupos que receberam tratamento guiado e os que receberam o tratamento usual. Vale ressaltar que o estudo recebeu classificação 2 na escala de Jadad, sendo considerado de qualidade fraca.

Porém, o resultado negativo pode ser explicado devido às diferenças raciais, dos grupos estudados nesta pesquisa, quando verificadas a variabilidade genética de enzimas

metabolizadoras na população chinesa. Por exemplo, a presença da frequência alélica de CYP2D6 10, que pode induzir uma modificação no metabolismo de drogas psicotrópicas e sobretudo, se configurar como metabolizadores intermediários (SHAN et al. 2019).

Segundo Han et al. (2018) existem diversas diretrizes de tratamento para pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior: terapias de troca, combinação e potencialização quando o paciente é classificado como inadequado ou não responde ao tratamento e antidepressivo em andamento na prática clínica. Assim, o PGATx pode ser utilizado a fim de se obter os melhores resultados, pois, maximiza os benefícios e reduz os riscos. Isto ocorre devido às análises complexas de informações farmacogenômicas, além de informações específicas genes-alvo, que mostram um papel crítico nas respostas a drogas, considerando as interações gene-gene e interações droga-gene.

Além disso, Han et al. (2018) evidenciou que o PGATx pode estar associado a uma melhora dos resultados de tratamento para pacientes com esse transtorno com respostas inefetivas ao tratamento convencional, indicando uma alternativa promissora para estes.

Em relação aos eventos adversos, Shan et al. (2019) encontrou, de forma geral nos grupos, reações adversas com sintomas leves e toleráveis, como dor de cabeça, tontura, sonolência, náusea, vômito, boca seca, constipação, diarreia, diminuição do apetite e taquicardia. Han et al. (2018) verificou os efeitos como distúrbio de ansiedade, sonolência e cefaleia. Quando considerados apenas o grupo PGATx surgiram erupção cutânea, dificuldade de concentração e tremor; já no grupo de tratamento usual foram encontrados efeitos como olhos secos, sintomas extrapiramidais e zumbido. Hant et al. (2018) demonstrou que o grupo que utilizou PGATx teve uma taxa menor de abandono devido a efeitos colaterais mais toleráveis.

Por fim, é importante destacar a dificuldade de estabelecer a eficácia do tratamento do transtorno de depressão guiados por testes farmacogenéticos, em virtude de limitações dos estudos analisados, visto que, apesar de todos os estudos terem como método o ensaio clínico randomizado, apenas um estudo randomizado foi cego, o que representa um considerável risco de viés.

CONCLUSÕES

Foi possível concluir que o tratamento farmacológico do transtorno de depressão maior guiado por testes genéticos, segundo a maioria dos estudos analisados, se apresentou como uma estratégia eficaz, sendo evidenciado por uma

redução maior dos sintomas, reações adversas e taxas de remissão na maioria dos estudos analisados. Contudo, é necessário evidenciar que, ainda existe uma quantidade escassa de estudos na literatura que possam validar esses achados. Sendo assim, ressalta-se que, apesar de seus efeitos promissores, são válidas novas pesquisas sobre o tema, a fim de estabelecer uma quantidade maior de estudos randomizados de forma criteriosa para se obter um resultado mais fidedigno.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, T.L.P.; MATTOS, C.G.S.; DUARTE, R.A.G. Farmacogenética associada ao tratamento da depressão: uma revisão de literatura. 2022.

HAN, C. et al. A pharmacogenomic-based antidepressant treatment for patients with major depressive disorder: results from an 8-week, randomized, single-blinded clinical trial. **Clinical Psychopharmacology and Neuroscience**, v. 16, n. 4, p. 469, 2018.

JADAD AREA. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v.17,n.1 , p.1-12, 1996.

KOWALSKI, L.; DELANOGARE, E.; OLIVEIRA, T. Um novo olhar para o tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão dos estudos clínicos realizados com cetamina e escetamina. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 33, n. 3, p. 134-154, 2021.

NILO, T.A.; SIQUEIRA, L.P. Farmacogenética: avanços e desafios no Tratamento da depressão. *Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde*, v.27,p.280-290, 2020.

PÉREZ, Víctor; et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *BMC psychiatry*, v. 17, n.1, p. 250. 2017.

SANTANA, T.D.F.; CONCEIÇÃO, V.E.S.; OLIVEIRA, F.H.P.C. Fundamentos e aplicações da farmacogenômica no tratamento de doenças. **RECIMA21 - Ciências Exatas e da Terra, Sociais, da Saúde, Humanas e Engenharia/Tecnologia**, v.3, n.7, 2022.

SHAN, X. et al. Preliminary clinical investigation of combinatorial pharmacogenomic testing for the optimized treatment of depression: a randomized single-blind study. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 960, 2019.

SOUSA, N.F.S. et al. Associação do transtorno depressivo maior com doenças crônicas e multimorbidade em adultos brasileiros, estratificada por sexo: Pesquisa Nacional de Saúde 2019. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 24, 2021.

THASE, M.E. et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes for patients taking medications with gene-drug interactions in a randomized controlled trial. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 80, n. 6, p. 22039, 2019.

TIWARI, A.K. et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient-and rater-blinded, randomized, controlled trial. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 101, 2022.