

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia

***A FARMACOGENÓMICA NO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO MAJOR COM INIBIDORES SELECTIVOS
DA RECAPTAÇÃO DA 5-HIDROXITRIPTAMINA***

Salomé Rodrigues Borges

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2011

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia

***A FARMACOGENÓMICA NO TRATAMENTO DA
DEPRESSÃO MAJOR COM INIBIDORES SELECTIVOS
DA RECAPTAÇÃO DA 5-HIDROXITRIPTAMINA***

Salomé Rodrigues Borges

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Dissertação de Mestrado Integrado

Orientação pela Professora Doutora Vera Linda Ribeiro Marques

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à Universidade do Algarve, à Faculdade de Ciências e Tecnologia pela oportunidade de realizar este trabalho. À Professora Doutora Vera Marques pela disponibilidade e orientação. À minha família e amigos por todo o apoio e paciência prestados ao longo do curso e desta última etapa.

A todos, obrigada!

Declaração do autor

Declaro que o trabalho presente nesta monografia foi levado a cabo de acordo com os regulamentos da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve. O trabalho é original, excepto onde indicado por referência especial no texto. Quaisquer visões expressas são as do autor e não representam de modo algum as visões da Universidade do Algarve. Este trabalho, no todo ou em parte, não foi apresentado para avaliação noutras instituições de ensino superior portuguesas ou estrangeiras.

Assinatura:

Data: ___/___/_____

Resumo

A Depressão *major* é uma patologia de elevada prevalência, cujo tratamento, na maior parte dos casos, é realizado com Inibidores Selectivos da Recaptação da 5-Hidroxitriptamina. Contudo, a elevada taxa de insucesso terapêutico com esta classe de antidepressivos leva a crer que existem factores genéticos podem influenciar os resultados clínicos. Desta forma, este trabalho de revisão visa a recolha de informação científica acerca da influência da farmacogenómica no tratamento da Depressão *major* com Inibidores Selectivos da Recaptação da 5-Hidroxitriptamina. Foram analisados os vários polimorfismos genéticos existentes em alvos farmacodinâmicos (gene transportador da serotonina e genes receptores da serotonina 1A, 1B, 2A, 3A e 3B) e em alvos farmacocinéticos (genes das enzimas dos citocromos P450 2D6, 2C9, 2C19 e 1A2), sendo por fim também enumerados alguns polimorfismos genéticos existentes em outros alvos de interesse que têm sido estudados nesta área. De modo geral, existe evidência científica de que os polimorfismos genéticos existentes nos genes estudados têm repercussões nos resultados da terapêutica da Depressão *major* com Inibidores Selectivos da Recaptação da 5-Hidroxitriptamina e que os testes farmacogenómicos podem ser fundamentais para uma terapia personalizada, sendo no entanto necessários mais estudos de associação em diferentes alvos genéticos de modo a otimizar o tratamento desta patologia e minimizar os efeitos secundários.

Palavras-chave: Farmacogenómica, Depressão *major*, Inibidores Selectivos da Recaptação da 5-Hidroxitriptamina, Gene Transportador de Serotonina, Genes de Receptores de Serotonina, Citocromos P450.

Abstract

Major Depression is a high prevalence pathology, where treatment, on most cases, is achieved with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. However, the high rate of therapeutic failure with this class of antidepressants suggests that there are genetic factors that could influence the clinical outcomes. Thus, this revision study aims to collect scientific information about pharmacogenomic's influence in the treatment of major depression with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. The various genetic polymorphisms were analyzed in pharmacodynamic targets (serotonin transporter gene and serotonin receptor genes 1A, 1B, 2A, 3A e 3B) and in pharmacokinetic targets (cytochrome P450 2D6, 2C9, 2C19 and 1A2 genes), mentioning also some genetic polymorphisms that exist in other targets that have been studied in this area. Overall, there is scientific evidence that the genetic polymorphisms on the studied genes have repercussions on the therapeutic outcomes of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Major Depression treatment and also that pharmacogenomic tests can be fundamental for a personalized therapy. However, more association studies in different genetic targets are needed as a tool to optimize the treatment of this pathology and to minimize the adverse effects.

Key-words: *Pharmacogenomics, Major Depression, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Serotonin transporter gene, Serotonin receptor genes, Cytochrome P450.*

Índice Geral

INTRODUÇÃO	1
1. INIBIDORES SELECTIVOS DA RECAPTAÇÃO DA 5-HIDROXITRIPTAMINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MAJOR	3
1.1. MECANISMO DE ACÇÃO DOS ISRS	4
1.2. ETIOLOGIA DA DM.....	5
2. GENES IMPLICADOS NO METABOLISMO DOS ISRS	7
2.1. GENE TRANSPORTADOR DE SEROTONINA	7
2.1.1. <i>Caracterização génica</i>	8
2.1.2. <i>SERT na terapêutica com ISRS</i>	9
2.1.2.1. Citalopram e escitalopram.....	9
2.1.2.2. Fluoxetina e sertralina	11
2.1.2.3. Fluvoxamina e paroxetina	12
2.1.2.4. Efeitos secundários.....	13
2.1.2.5. Caso clínico	15
2.2. GENES DE RECEPTORES DE SEROTONINA	16
2.2.1. <i>Gene do receptor de serotonina 1A.....</i>	16
2.2.1.1. Caracterização génica.....	16
2.2.1.2. HTR1A na terapêutica com ISRS	17
2.2.1.3. Caso clínico	18
2.2.2. <i>Gene do receptor da serotonina 1B</i>	18
2.2.2.1. Caracterização génica.....	18
2.2.2.2. HTR1B na terapêutica com ISRS.....	18
2.2.3. <i>Gene do receptor de serotonina 2A.....</i>	19
2.2.3.1. Caracterização génica.....	19
2.2.3.2. HTR2A na terapêutica com ISRS	20
2.2.4. <i>Genes dos receptores de serotonina 3A e 3B</i>	22
2.2.4.1. Caracterização génica e terapêutica com ISRS	22
2.3. GENES DE CYPs	23
2.3.1. <i>Enzima CYP2D6.....</i>	25
2.3.1.1. Influência do CYP2D6 na terapêutica com ISRS.....	27
2.3.1.1.2. Casos clínicos.....	29
2.3.2. <i>Enzima CYP2C9.....</i>	30

2.3.2.1. Influência do CYP2C9 na terapêutica com ISRS.....	31
2.3.2.1.1. Casos clínicos	31
2.3.3. <i>Enzima CYP2C19</i>	32
2.3.3.1. Influência do CYP2C19 na terapêutica com ISRS.....	33
2.3.3.1.1. Caso clínico.....	34
2.3.4. <i>Enzima CYP1A2</i>	35
2.3.4.1. Influência do CYP1A2 na terapêutica com ISRS.....	36
2.3.4.1.1. Caso clínico.....	37
2.4. OUTROS ALVOS FARMACOGENÓMICOS	38
CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41
ANEXOS	

Anexo 1 – Perfis farmacogenómicos contendo as variantes e as implicações clínicas dos doentes A, B, C, D e E

Anexo 2 – Polimorfismos existentes nos 16 alelos mais comuns do CYP2D6 e respectiva localização

Índice de Figuras

Figura 1 – Cascata potencial de eventos e efeitos moderados pelos ISRS.....	6
Figura 2 – Localização dos 9 exões do CYP2C9 e dos SNP	30

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Reacções adversas mais comuns, doses <i>standard</i> , metabolitos activos e características farmacocinéticas ($t_{1/2}$ e <i>steady state</i>) dos diferentes ISRS	4
Tabela 2 – Principais polimorfismos do 5-HTTLPR e dos diferentes 5-HTR e suas localizações	21
Tabela 3 – Níveis de metabolização dos CYPs envolvidos no metabolismo dos diferentes ISRS	24
Tabela 4 - Exemplos de efeitos dos polimorfismos no CYP2D6 no metabolismo dos ISRS	26
Tabela 5 – Distribuição global, em percentagem alélica, de algumas variantes polimórficas do CYP2D6.	27
Tabela 6 – Tipo de actividade enzimática dos 14 alelos CYP1A2 e respectivas percentagens alélicas dos indivíduos do Norte da Europa	35
Tabela 7 – Genes e respectivos polimorfismos envolvidos na terapêutica com ISRS	38

Lista de Siglas e Abreviações

- 5-HT** – 5-hidroxitriptamina ou serotonina
- 5-HTR** – Gene que codifica o receptor da serotonina
- 5-HTTLPR** ou **SERTPR** – Polimorfismo na região do promotor do SERT
- AD** – Antidepressivos
- ADN** – Ácido desoxiribonucleico
- AMPc** – Monofosfato de adenosina cíclico
- BDNF** – *Brain-derived neurotrophic factor*
- COMT** – Catecolamina-O-metil-transferase
- CREB** – *cAMP response element binding protein*
- CRH** – Hormona libertadora de corticotropina
- CYP** – Citocromo P450
- D** – Receptor da dopamina
- DARPP-32** – Fosfoproteína regulada por dopamina e AMPc
- DAT** – Transportador da dopamina
- Dm** – Depressão *major*
- EM** – *Extensive metabolizer* (metabolizador extensivo)
- IM** – *Intermediate metabolizer* (metabolizador intermediário)
- Indel** – Inserção/delecção
- ISRS** – Inibidores selectivos da recaptação da serotonina (ou 5-hidroxitriptamina)
- MAOA** – Monoamina oxidase A
- NET** – Transportador da noradrenalina
- NOS** – Óxido nítrico sintase
- Pgp** – Glicoproteína P
- PM** – *Poor metabolizer* (metabolizador lento)
- RF** – *Reading frame*
- SERT** – Gene que codifica o transportador da serotonina
- SNP** – *Single nucleotide polymorphism*
- STAR*D** – *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*
- STin2** – VNTR no segundo intrão do 5-HTTLPR
- TPH** – Triptofano hidroxilase
- UM** – *Ultra rapid metabolizer* (metabolizador ultra rápido)
- VNTR** – *Variable number tandem repeat*

Introdução

A elevada taxa de insucesso na terapêutica da depressão *major* (Dm) é um dos maiores desafios da psiquiatria, tendo um grande impacto nos gastos em saúde (Bonvicini *et al*, 2010; Matchar *et al*, 2007). Mais de 60% dos doentes com Dm respondem parcialmente aos antidepressivos (AD) e mais de 30% não apresentam qualquer resposta, sendo que os factores genéticos contribuem em 50% para a resposta a estes fármacos (Crisafulli *et al*, 2011). Por outro lado, as crenças sócio-culturais acerca de doenças e de fármacos específicos podem também afectar as respostas à terapêutica, por vezes de forma mais potente do que os mecanismos biológicos (Ng *et al*, 2010).

Relativamente aos inibidores selectivos da recaptação da 5-hidroxitriptamina (ISRS), estima-se que 30 a 40% dos indivíduos com Dm não respondem eficazmente ao tratamento com esta classe de AD, apresentando resistência ou intolerância, sendo o período necessário para existir um efeito terapêutico relativamente longo (Rasmussen-Torvik *et al*, 2007; Smits *et al*, 2007b).

Dada a forte evidência científica de que alguns polimorfismos estão associados com a resposta aos ISRS, ao longo dos últimos anos têm sido estudados vários genes candidatos de forma a tentar melhorar o conhecimento acerca da Dm e a eficácia dos AD (Crisafulli *et al*, 2011; Rasmussen-Torvik *et al*, 2007).

A farmacogenómica é uma nova área de investigação que integra a genómica e a terapêutica sendo um dos seus objectivos apoiar a selecção e desenvolvimento de fármacos de modo a otimizar os benefícios terapêuticos e minimizar o potencial de toxicidade dos fármacos (Siest *et al*, 2009; Wong & Licínio, 2002). Apesar dos grandes avanços científicos, a implementação da terapia personalizada continua a ser travada quer por obstáculos clínicos, quer técnicos e éticos (Wong & Licínio, 2002).

Contudo, aconteceram dois grandes desenvolvimentos nos últimos anos que aceleraram o progresso no campo da farmacogenómica na psiquiatria: a disponibilidade de amostras grandes e bem caracterizadas e a disponibilidade de tecnologias genómicas de grande eficiência (Laje *et al*, 2007). O estudo *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D) providenciou pela primeira vez uma amostra bem caracterizada de doentes e suficientemente numerosa para detectar até os efeitos genéticos mais pequenos (Laje *et al*, 2007). Apesar de não ter sido desenhado especialmente para responder a questões farmacogenómicas, o STAR*D fornece Ácido

Desoxirribonucleico (ADN) de um estudo coorte clinicamente representativo de 2000 adultos com Dm, todos tratados com um ISRS, o citalopram, durante um período mínimo de 6 semanas e avaliados prospectivamente para a resposta ao tratamento, remissão e efeitos adversos (Laje *et al*, 2007).

A medicina personalizada ao compreender as propriedades únicas de cada indivíduo tem o potencial de prever qual o fármaco necessário para esse mesmo indivíduo (Stahl, 2008). Esta abordagem revelou-se já útil para diversos fármacos usados em medicina e promete tornar-se rapidamente numa estratégia de selecção da terapêutica em psiquiatria (Leon *et al*, 2009; Stahl, 2008).

Este trabalho de revisão pretende assim recolher informação acerca da influência da variabilidade farmacogenómica na terapêutica com ISRS no tratamento da Dm através do estudo do papel de polimorfismos genéticos existentes em genes determinantes na resposta a estes AD e da obtenção de novas estratégias para uma terapêutica individualizada no tratamento desta patologia.

1. Inibidores Selectivos da Recaptação da 5-Hidroxitriptamina no Tratamento da Depressão Major

Os AD são medicamentos com acção comprovada no controlo sintomático da doença depressiva, sendo utilizados isoladamente ou em associação com outros fármacos e/ou com um modelo psicoterapêutico, permitindo assim uma recuperação mais rápida e eficaz do processo depressivo (Guimarães *et al*, 2006; Infarmed, 2010).

Segundo o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde, o grupo de medicamentos AD reflecte 3,1% e 5,1%, em volume e em valor, respectivamente, do mercado de medicamentos sujeitos a receita médica, no período de Janeiro a Novembro de 2010 (ANF, 2010). Verificou-se também um crescimento de 10,8% e 7,2%, em volume e valor, respectivamente, face ao período homólogo, cifrando-se as dispensas de AD em quase 6,4 milhões de embalagens (ANF, 2010).

Os AD foram introduzidos no final da década de 50 do século XX, tendo contribuído decisivamente para uma melhor compreensão da etiologia da depressão, passando esta a ser considerada como uma doença e não como um defeito caracteriológico (Guimarães *et al*, 2006). As alterações biológicas, nomeadamente as alterações dos neurotransmissores e dos respectivos receptores, passaram também a ser valorizadas e a ser alvo de pesquisa (Guimarães *et al*, 2006).

O desenvolvimento dos ISRS resultou da tentativa de criar moléculas que mantivessem as propriedades antidepressivas e determinassem menos ou diferentes reacções adversas em relação aos AD tricíclicos e afins (Guimarães *et al*, 2006). Os ISRS actualmente comercializados em Portugal são a fluoxetina, a fluvoxamina, a paroxetina, a sertralina o citalopram e o escitalopram. (Informed, 2010; Guimarães *et al*, 2006).

1.1. Mecanismo de Acção dos ISRS

A 5-hidroxitriptamina (5-HT) ou serotonina é uma indolamina que é sintetizada a partir do triptofano pela enzima triptofano hidroxilase (TPH) (Rot *et al*, 2009). É posteriormente armazenada em vesículas para ser libertada na fenda sináptica do neurónio quando existe estimulação neuronal suficiente (Rot *et al*, 2009). Os ISRS fornecem uma actividade antidepressiva através do bloqueio da recaptação da serotonina no terminal pré-sináptico (Shah *et al*, 2009).

Assim, as propriedades antidepressivas dos ISRS devem-se às concentrações elevadas de 5-HT na fenda sináptica, à transmissão serotoninérgica aumentada e à regulação induzida de receptores pós-sinápticos (Shah *et al*, 2009). Apesar da inibição da recaptação da serotonina ser uma propriedade importante dos ISRS, a diferença temporal entre o início rápido deste efeito e o alívio sintomático tardio sugere que respostas adaptativas secundárias podem contribuir para a eficácia destes agentes AD (Guimarães *et al*, 2006; Shah *et al*, 2009).

Tabela 1 – Reacções adversas mais comuns, doses *standard*, metabolitos activos e características farmacocinéticas ($t_{1/2}$ e *steady state*) dos diferentes ISRS (adaptado de Guimarães *et al*, 2006; Infarmed, 2010).

ISRS	Metabolitos activos	Dose (mg/dia)	$t_{1/2}$ (h)	<i>Steady state</i> (dias)	Reacções adversas mais comuns
Fluoxetina	Norfluoxetina	20-40	42-72	14-28	Náuseas, vómitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal, anorexia, perda de peso
Paroxetina	-	10-50	24	4-14	Náuseas, vómitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal, anorexia, perda de peso, discinesia oromandibular
Fluvoxamina	-	50-200	15	10	Náuseas, vómitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal, anorexia, perda de peso
Sertralina	Desmetilsertralina	50-200	22-35	10-14	Náuseas, vómitos, dispepsia, alterações do trânsito intestinal, anorexia, perda de peso
Citalopram	-	20-60	33	-	Sudação, tremores, cefaleias, tonturas, visão turva, sonolência, insónia, agitação, náusea, xerostomia, obstipação, diarreia, palpitação, astenia
Escitalopram	-	10-30	21-32	7-10	Náuseas, vómitos

Os ISRS possuem na sua estrutura química um átomo de azoto protonável e estruturas aromáticas simples e apresentam carácter anfifílico (Lüllmann *et al*, 2005). Em doses clínicas possuem um efeito negligenciável na captação da norepinefrina e dopamina, além de pouca afinidade para os receptores adrenérgicos, colinérgicos e antihistamínicos (Shah *et al*, 2009). Desta forma, os ISRS fornecem actividade antidepressiva sem os efeitos sedativos, anticolinérgicos ou cardiotoxicos verificados nos AD tricíclicos (Shah *et al*, 2009). Em termos gerais, os diferentes ISRS distinguem-se entre si pelos perfis de reacções adversas e por propriedades farmacocinéticas ao invés do seu padrão de eficácia terapêutica (tabela 1) (Guimarães *et al*, 2006; Infarmed, 2010).

1.2. Etiologia da Dm

A saúde mental, sobretudo a Dm, é uma das quatro áreas prioritárias do Plano Nacional de Saúde, atestando assim o elevado impacto sócio-económico desta patologia (ANF, 2010).

O começo da depressão e a sua recorrência são influenciados por uma ampla gama de factores predisponentes e de risco nos diferentes estadios de vida (WHO, 2004). Estes incluem factores biológicos, psicológicos, familiares e sociais, distribuindo-se de modo não uniforme na população, mas concentrados em diversas populações em risco (Munafò *et al*, 2009; Patten *et al*, 2010; WHO, 2004).

Com a introdução no mercado da reserpina no início dos anos 50, verificou-se que este fármaco induzia sintomas depressivos quer em doentes tratados para a hipertensão e esquizofrenia, quer indivíduos saudáveis (Goodman & Gilman's, 2008; Guimarães *et al*, 2006). Nos anos seguintes, estudos farmacológicos revelaram que o principal mecanismo de acção da reserpina era a inibição do armazenamento dos neurotransmissores aminogénicos, como a serotonina e a noradrenalina, nas vesículas das terminações nervosas pré-sinápticas, induzindo assim depressão e diminuindo as reservas de aminas neurotransmissoras (Goodman & Gilman's, 2008). Percebeu-se então que a depressão estava associada à diminuição da transmissão sináptica dependente de aminas neurotransmissoras, facto que forneceu a base para o que ficou conhecido pela hipótese monoaminérgica da depressão (Goodman & Gilman's, 2008).

Apesar de as monoaminas possuírem um papel importante na resposta ao tratamento com AD, a hipótese monoaminérgica é insuficiente para explicar completamente a biologia e a terapêutica da depressão (Wong & Licínio, 2002). Um indicador da existência de substratos adicionais é a observação clínica de que o efeito dos AD nos sistemas monoaminérgicos ocorre rapidamente, enquanto que a resposta clínica só se verifica após várias semanas de tratamento crónico (Guimarães *et al*, 2006; Wong & Licínio, 2002). Este facto indica que alguns alvos que continuam desconhecidos e que são comuns a várias categorias de fármacos ficam activos após tratamento crónico e causam efeito terapêutico (Wong & Licínio, 2002). Após décadas de pesquisa na área da farmacologia psiquiátrica, ainda hoje não foi possível identificar estes alvos (Barton *et al*, 2008; Wong & Licínio, 2002).

Existem assim múltiplas estratégias para selecção de genes candidatos para estudo, sendo uma delas centrada no mecanismo de acção dos ISRS (Lotrich *et al*, 2005). A figura 1 ilustra a complexa cascata de eventos desencadeados por esta classe de AD.

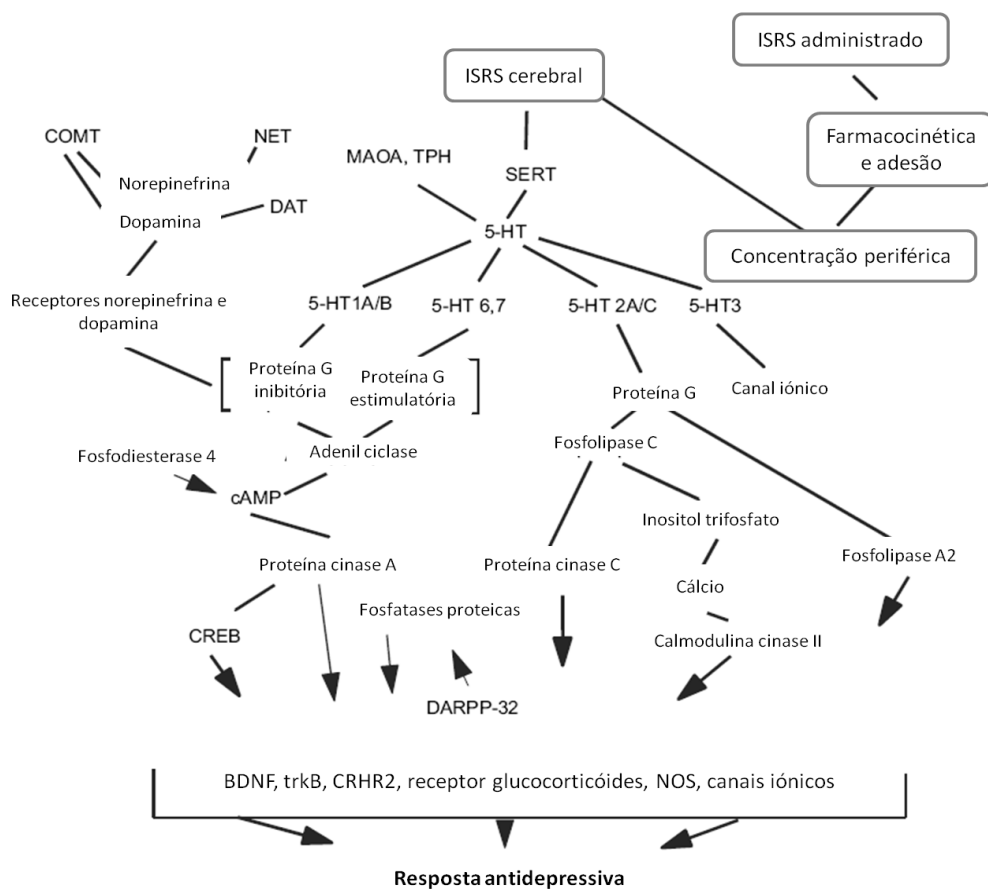


Figura 1 - Cascata potencial de eventos e efeitos moderados pelos ISRS (BDNF – Brain-derived neurotrophic factor, COMT – Catecolamina-O-metil-transferase, CREB – cAMP response element binding protein, CRH – Hormona libertadora de corticotropina, DARPP-32 – Fosfoproteína regulada por dopamina e AMPc, DAT – Transportador da dopamina, MAOA – Monoamino oxidase A, NET – Transportador da noradrenalina, NOS – Óxido nítrico sintase) (adaptado de Lotrich *et al*, 2005).

2. Genes Implicados no Metabolismo dos ISRS

Neste capítulo focar-se-ão as implicações terapêuticas dos polimorfismos existentes no gene que codifica o transportador da serotonina (SERT), nos genes receptores da serotonina (5-HTR), nomeadamente o 5-HTR1A, o 5-HTR1B, o 5-HTR2A, o 5-HTR3A e o 5-HTR3B, e nos genes dos principais citocromos P450 (CYP) envolvidas na metabolização dos ISRS, nomeadamente o CYP2D6, o CYP2C9, o CYP2C19 e o CYP1A2, tendo por base uma análise de vários estudos científicos efectuados até à actualidade. Optou-se por não incluir o CYP3A4 neste trabalho por não se encontrarem evidências suficientes acerca dos respectivos *single nucleotide polymorphisms* (SNP) e alelos que justificassem a sua inclusão, isto apesar de existirem ISRS (a fluoxetina e a fluvoxamina) que são inibidores moderados desta isoenzima (Hemeryck *et al*, 2002; Zhou *et al*, 2011).

2.1. Gene Transportador de Serotonina

O transportador da serotonina é codificado pelo gene do transportador da serotonina, o SERT (5-HTT ou SLC6A4) (Mrazek, 2010). O SERT é um candidato óbvio para estudos farmacogenómicos na Dm, pois é responsável pela mediação da recaptação da serotonina da sinapse até ao neurónio pré-sináptico (Dogan *et al*, 2008; Wong & Licínio, 2002; Mrazek, 2010). Após a libertação da serotonina na fenda sináptica, o SERT transporta novamente a serotonina até ao neurónio pré-sináptico e reduz a quantidade de serotonina que está disponível nas sinapses (Wong & Licínio, 2002; Mrazek, 2010). Estes passos originam vários eventos de sinalização intracelular mediados pelas proteínas G (Lotrich *et al*, 2005). Diferenças genéticas que influenciem estes passos relativos ao mecanismo de acção dos ISRS podem alterar a eficácia da terapêutica com esta classe de AD (Lotrich *et al*, 2005).

Vários estudos e meta-análises implicaram o polimorfismo na região do promotor do gene do transportador da serotonina (5-HTTLPR) nos resultados terapêuticos de ISRS em doentes com Dm (Kraft *et al*, 2005; Lima *et al*, 2004; Maron *et al*, 2009; Min *et al*, 2005; Putzhammer *et al*, 2005). Este polimorfismo tem também sido

estudado pela sua relação com a etiologia da Dm (Barton *et al*, 2008; Sarosi, 2011; Surtees *et al*, 2006; Uher *et al*, 2010).

O 5-HTTLPR é a variação genética mais estudada no SERT e diz respeito a um polimorfismo *indel* no promotor criado pela deleção de 44 pares de bases (Mroziowicz *et al*, 2010; Mrazek, 2010). Este polimorfismo é também frequentemente referido na literatura como SERTPR (Mrazek, 2010). O 5-HTTLPR ocorre em variantes curtas (alelo curto, s) e longas (alelo longo, l), dependendo se a sequência de nucleótidos tem uma deleção ou não (Mroziowicz *et al*, 2010; Ng *et al*, 2010). A variante curta reduz a eficiência transcripcional do promotor o gene, levando à produção diminuída de 5-HTT e portanto a um deficiente mecanismo de recaptação da serotonina (Mroziowicz *et al*, 2010; Mrazek, 2010). Em indivíduos Europeus, é geralmente aceite que aqueles que são homozigóticos para o alelo longo deste polimorfismo respondem melhor aos ISRS (Lotrich *et al*, 2003; Mroziowicz *et al*, 2010).

2.1.1. Caracterização génica

O SLC6A4 está localizado no cromossoma 17, mais especificamente no braço longo na posição 17q11.2-q12, muito perto do centrómero (NCBI, 2011). Consiste em aproximadamente 37800 nucleótidos e contém 15 exões que são compostos por 2756 nucleótidos. Codifica para um polipéptido que é composto por 630 aminoácidos (Mrazek, 2010; NCBI, 2011).

As frequências alélicas do polimorfismo inserção/deleção (*indel*) do promotor e do VNTR (*variable number tandem repeat*) no segundo intrão (STin2) têm sido estudadas em diversas etnias e grupos raciais (Bozina *et al*, 2008; Mrazek, 2010; Smits *et al*, 2004; Smits *et al*, 2007a).

Serretti *et al* (2006) investigou o papel do SERTPR na actividade antidepressiva dos ISRS. Com base em três estudos farmacogenómicos feitos até então e incluindo 548 doentes tratados com diferentes ISRS, os autores verificaram que os indivíduos homozigóticos para o alelo longo mostraram uma melhor resposta à terapêutica com ISRS e que este efeito era independente das variáveis demográficas e clínicas, embora não sendo uniforme ao longo das amostras (Serretti *et al*, 2006). Este estudo veio dar suporte ao envolvimento do gene SERTPR na resposta aos tratamentos AD com ISRS (Serretti *et al*, 2006).

A variação rs4795541 tem sido repetidamente associada com a resposta a ISRS em amostras de indivíduos de origem Europeia (Mrazek, 2010). Um estudo efectuado com indivíduos Americanos de diferentes etnias verificou que existia uma variabilidade estatisticamente significativa na frequência do alelo longo do rs4795541 (*indel promotor polimorfism*) em amostras de indivíduos Afro-americanos em comparação com os Americanos de descendência Europeia (Lotrich *et al*, 2003).

Apesar dos dois alelos mais comuns do VNTR de 17pb do segundo intrão, *10-repeat* e *12-repeat*, serem encontrados em todas as etnias, o alelo menos comum (*9-repeat*) é encontrado apenas em indivíduos de origem Europeia ou Africana (Mrazek, 2010). O ainda mais raro alelo *11-repeat* só foi identificado em indivíduos da África Subsaariana (Mrazek, 2010).

2.1.2. SERT na terapêutica com ISRS

2.1.2.1. Citalopram e escitalopram

O citalopram é um ISRS que é amplamente usado na prática clínica e que consiste numa mistura racémica de R- e S-citalopram (Herrlin *et al*, 2003; Mrazek, 2010). O escitalopram é um ISRS que contém apenas o isómero activo do citalopram, S-citalopram (Ali *et al*, 2011).

Vários estudos demonstraram que as variações genéticas no 5-HTTLPR estão associadas à resposta ao citalopram no tratamento da Dm (Mrazek, 2010). Arias *et al* (2003) concluiu, com elevada significância estatística, que os indivíduos portadores do alelo longo do 5-HTTLPR tinham menor taxa de remissão de sintomas do que os indivíduos portadores de outros genótipos (Arias *et al*, 2003).

Mrazek *et al* (2009), num estudo coorte e partindo de uma amostra STAR*D, analisou 1914 indivíduos diagnosticados com Dm e medicados com citalopram usando um protocolo terapêutico *standard* (Mrazek *et al*, 2009; Mrazek, 2010). Os indivíduos Caucasianos não Hispânicos apresentaram maior probabilidade de responder ao citalopram se fossem homocigóticos para o alelo longo do rs4795541 (Mrazek, 2010). Este grupo de indivíduos também apresentou maior probabilidade para responder ao citalopram se tivessem uma cópia do alelo *9-repeat* do 17bp VNTR no segundo intrão em combinação com o alelo *12-repeat* (Mrazek *et al*, 2009; Mrazek, 2010). Cerca de

76% dos indivíduos que eram homozigóticos para o alelo longo do polimorfismo *indel* do promotor e que tinham o genótipo *9/*12 para o segundo intrão do VNTR tiveram uma remissão completa da sua condição clínica quando medicados com citalopram (Mrazek, 2010).

Contudo, um estudo anterior que comparou Hispânicos Caucasianos com Hispânicos não Caucasianos não demonstrou uma associação com significância estatística entre a remissão da doença e a existência do genótipo homozigótico do alelo longo (Kraft *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Estes resultados levaram os autores a concluir com elevado grau de certeza que variações no ADN neste *locus* não determinam a resposta aos ISRS, uma vez que se tratava de um estudo com a maior amostra populacional até então (Kraft *et al*, 2007). A explicação para estas discrepâncias pode estar assente no facto da definição de remissão da Dm ser menos rigorosa, pois incluiu indivíduos que tinham tido uma remissão precoce dos sintomas, mas que subsequentemente tiveram uma recaída nas primeiras 8 semanas de tratamento (Kraft *et al*, 2007; Mrazek, 2010).

Relativamente ao escitalopram, num estudo efectuado numa pequena amostra de indivíduos espanhóis com Dm, não se obteve uma associação entre o polimorfismo *indel* no promotor e a resposta ao tratamento com este fármaco (Mrazek, 2010).

Outro estudo efectuado em 2009 analisou durante 12 semanas o impacto do 5-HTTLPR e do polimorfismo funcional rs25531 nos resultados do tratamento com 10-20mg por dia de escitalopram em doentes com Dm (Maron *et al*, 2009). Apesar de os investigadores não terem encontrado associações significativas entre a taxa de resposta ao antidepressivo e o polimorfismo estudado, conseguiram demonstrar que os indivíduos portadores do alelo longo do 5-HTTLPR apresentavam um risco aumentado de alguns efeitos secundários na terapêutica, incluindo cefaleias que são normalmente induzidas pela terapêutica com escitalopram (Maron *et al*, 2009).

Um outro estudo, que comparou os efeitos do 5-HTTLPR na resposta ao tratamento com escitalopram, encontrou evidências de que o género também está implicado nos resultados do tratamento com este ISRS (Huezo-Diaz *et al*, 2009). Este estudo usou como comparação um inibidor da recaptação da noradrenalina, a nortriptilina e também referiu um SNP, o rs2020933, como factor influente nos resultados clínicos (Huezo-Diaz *et al*, 2009).

2.1.2.2. Fluoxetina e sertralina

A fluoxetina é uma mistura racémica de R- e S-fluoxetina, em que ambos os enantiómeros são aproximadamente equipotentes (Matchar *et al*, 2007). No fígado a fluoxetina sofre reacções de N-desmetilação, originando o seu metabolito activo, a norfluoxetina (Guimarães *et al*, 2006; Zhao-Qian *et al*, 2001). A fluoxetina é o único ISRS com um metabolito activo que é mais potente na inibição da recaptação da serotonina do que o seu composto de partida, contudo, em termos dos enantiómeros dos respectivos metabolitos, a S-norfluoxetina é vinte vezes mais efectiva que a R-norfluoxetina (Matchar *et al*, 2007).

Relativamente à sertralina, esta sofre N-desmetilação pelas enzimas hepáticas e o seu metabolito maioritário é a desmetilsertralina, que é considerado inactivo *in vivo* (Kobayashi *et al*, 1999).

Segundo Kim *et al* (2006), num estudo efectuado com indivíduos coreanos diagnosticados com Dm, aqueles que tinham o genótipo homozigótico para o alelo curto do polimorfismo *indel* no promotor do SLC6A4 responderam de forma mais positiva ao tratamento com a sertralina e fluoxetina quando comparados com os indivíduos com o alelo longo (Kim *et al*, 2006). Esta associação é bastante diferente daquela que está consistentemente documentada como sendo a melhor resposta em doentes com origem Europeia e que têm o alelo longo (Arias *et al*, 2005). Apesar de não existir nenhuma explicação consensual para esta diferença, existe alguma variabilidade na classificação dos alelos no estudo coreano, o que pode estar na origem destes resultados (Mrazek, 2010).

Na amostra do estudo anterior foi igualmente avaliado o efeito da variação VNTR no segundo intrão do SLC6A4 (Kim *et al*, 2006). Os autores verificaram que os indivíduos que eram homozigóticos para o alelo *12-repeat* tiveram uma taxa de resposta de 69% comparando com uma resposta de apenas 9% de indivíduos que não tinham este genótipo (Kim *et al*, 2006; Mrazek, 2010).

Em contraste, embora com apenas 64 indivíduos, um estudo centrado nos polimorfismos genéticos existentes no 5-HTTLPR e no VNTR e as suas repercussões na resposta ao tratamento com sertralina na Dm, não encontrou diferenças significativas para os homozigóticos para o alelo curto, homozigóticos para o alelo longo,

heterozigóticos e para os genótipos 9/10, 10/10, 9/12, 10/12 e 12/12 do VNTR (Dogan *et al*, 2008).

Bozina *et al* (2008) efectuou um estudo de associação entre a resposta terapêutica à paroxetina e dois polimorfismos no SERT, nomeadamente entre as variantes genéticas SERTPR e STin2 do SERT (Bozina *et al*, 2008). Foram acompanhados 130 doentes com Dm e tratados com paroxetina durante 6 semanas. O genótipo SERTin2-ss mostrou uma melhor resposta ao tratamento comparando com os genótipos 1s e 1l a partir da quarta semana de tratamento (Bozina *et al*, 2008). Paralelamente, no grupo que não respondeu ao tratamento verificou-se uma maior prevalência do haplótipo s/l (Bozina *et al*, 2008). Foram assim identificados factores genéticos associados ao tratamento com paroxetina na Dm (Bozina *et al*, 2008).

2.1.2.3. Fluvoxamina e paroxetina

Num estudo farmacogenómico de indivíduos internados com Dm e que incluía indivíduos com sintomas psicóticos, aqueles que eram homozigóticos para o alelo curto do polimorfismo *indel* no promotor do SLC6A4 responderam pior ao tratamento com fluvoxamina do que os indivíduos que eram heterozigóticos e que os homozigóticos para o alelo longo (Smeraldi *et al*, 1998; Mrazek, 2010; Wong & Licínio, 2002). Num estudo de replicação, envolvendo indivíduos italianos com sintomas depressivos severos, verificou-se que os indivíduos que eram homozigóticos para o alelo curto do polimorfismo *indel* do promotor do SLC6A4 responderam pior ao tratamento com fluvoxamina (Mrazek, 2010).

Um estudo na Coreia, também centrado nos efeitos do alelo curto e longo do 5-HTT, examinou a resposta ao tratamento na presença de uma inserção no segundo intrão do gene (Mrazek, 2010). Estes investigadores chegaram à conclusão oposta à do grupo de Milão, ou seja, que o alelo curto estava associada a uma melhor resposta à terapêutica (Mrazek, 2010). Estes dados indicam que outros factores para além de um genótipo específico podem representar um papel crítico na quantificação dos efeitos entre a interacção gene/fármaco (Mrazek, 2010).

As diferenças entre estes dois estudos, incluindo a dieta, a cultura, cuidados médicos, apoio psicossocial e herança genética são tão numerosas que tornam praticamente impossível atribuir uma causa específica para tais discordâncias entre os

dois estudos (Wong & Licínio, 2002). De forma a documentar replicabilidade, os estudos farmacogenómicos e genómicos devem ser efectuados de forma idêntica, recorrendo, no mínimo, a duas populações distintas (Wong & Licínio, 2002).

Kato *et al* (2005), num estudo efectuado numa amostra de 81 Japoneses, comparou os resultados terapêuticos de dois ISRS, a fluvoxamina e a paroxetina, tendo em consideração o 5-HTTLPR individual (Kato *et al*, 2005). Através da avaliação dos sintomas depressivos destes doentes, os investigadores verificaram que os indivíduos com o alelo longo do 5-HTTLPR tiveram maior percentagem de redução no total dos sintomas depressivos e em particular, da ansiedade somática, quando comparados com os portadores homocigóticos do alelo curto (Kato *et al*, 2005). Verificaram igualmente que a paroxetina foi significativamente mais efectiva do que a fluvoxamina nestes últimos, mas não nos heterocigóticos (Kato *et al*, 2005).

2.1.2.4. Efeitos secundários

Os doentes com Dm e tratados com ISRS descontinuam o seu tratamento devido a razões diversas, apesar dos efeitos secundários serem citados na maior parte das vezes como a causa principal (Goethe *et al*, 2007).

Hu *et al* (2007) investigou indivíduos com Dm e tratados com citalopram para determinar a existência de uma relação entre o genótipo do polimorfismo *indel* no promotor do SERT e o desenvolvimento de efeitos secundários gastrointestinais, incluindo diarreia (Hu *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Concluíram que, uma vez que o alelo longo deste polimorfismo confere uma transcrição aumentada do SLC6A4, os níveis aumentados do transportador da serotonina no cérebro e outros tecidos podem conduzir a menos efeitos secundários em fármacos que têm como alvo o transportador da serotonina (Hu *et al*, 2007). Este grupo de investigadores, numa publicação mais antiga, reportou que os indivíduos Caucásicos homocigóticos para o alelo longo do SLC6A4 e que apresentavam igualmente cópias do alelo adenina do rs25531 tinham menos sintomas gastrointestinais (Mrazek, 2010).

Um pequeno estudo alemão de doentes psiquiátricos em regime de internamento com diagnóstico de depressão reportou associações entre efeitos secundários e as duas variações genéticas mais comumente estudadas de SLC6A4 (Mrazek, 2010). Os indivíduos tratados com AD que bloqueavam o transportador de serotonina tinham mais

efeitos secundários se tivessem uma ou mais cópias do alelo curto do polimorfismo *indel* do promotor quando comparados com indivíduos que eram homozigóticos para o alelo longo (Mrazek, 2010). Os indivíduos homozigóticos para o 10-repeat do STin2 do SLC6A4 tinham mais efeitos secundários quando comparados com outros genótipos VNTR (Mrazek, 2010). 63% dos indivíduos de um grupo de alto risco, definido como homozigótico para o genótipo alelo curto e para o alelo 10-repeat da variante STin2, reportaram efeitos secundários (Mrazek, 2010). Em contraste, nenhum dos indivíduos do grupo de risco baixo com uma ou mais cópias do alelo 12-repeat reportou efeitos secundários (Mrazek, 2010). Em contraste, outro estudo não encontrou resultados consistentes e com significância estatística entre o STin2 e os efeitos secundários aos ISRS, apesar de ter chegado à conclusão que os indivíduos homozigóticos para o alelo curto do 5-HTTLPR e também os heterozigóticos apresentam elevado risco de reacções adversas durante o tratamento com ISRS (Smits *et al*, 2007a; Smits *et al*, 2008).

Num estudo efectuado com doentes geriátricos diagnosticados com Dm e que estavam a ser medicados com paroxetina, foi encontrada uma associação entre ser homozigótico para o alelo curto do polimorfismo *indel* do promotor do SLC6A4 e a existência de mais efeitos secundários (Lotrich *et al*, 2008). Indivíduos que eram homozigóticos para o alelo curto eram mais propensos a descontinuar a participação no estudo por manifestarem mais efeitos secundários, os quais incluíram distúrbios gastrointestinais, fadiga, agitação, sudação e mau-estar (Lotrich *et al*, 2008; Mrazek, 2010).

Apesar de não comprovada e de não existirem provas conclusivas da influência dos ISRS, foi também identificada uma associação entre o facto de ser homozigótico para o alelo curto do polimorfismo *indel* do promotor do SLC6A4 e desenvolver ideação suicida (Mrazek, 2010). Rhimer *et al* (2011) defende que os AD não causam em si comportamentos suicidas mas podem piorar a Dm de tal modo que podem induzir doente a cometer suicídio (Rhimer *et al*, 2011).

Perlis *et al* (2003) investigou uma associação entre o 5-HTTLPR e a resposta à fluoxetina em indivíduos com Dm com ênfase nos efeitos secundários (Perlis *et al*, 2003). Foram estudados 36 doentes tratados com doses até 60 mg por dia de fluoxetina e, embora os resultados requeressem confirmação em amostras maiores, identificaram-se indivíduos com risco acrescido de desenvolvimento de insónias e agitação após a toma do AD (Perlis *et al*, 2003). 78% dos homozigóticos para o alelo longo

desenvolveram insónias ou pioraram a pré-existente e 67% desenvolveram agitação (Perlis *et al*, 2003).

Um estudo centrado no 5-HTTLPR, no STin2 e no TPH-A218C não encontrou qualquer associação entre estes polimorfismos e os efeitos secundários induzidos pela fluvoxamina, nomeadamente as náuseas (Takahashi *et al*, 2002).

2.1.2.5. Caso clínico

Um caso de genotipagem farmacogenómica prévia à toma de ISRS numa doente de 36 anos com Dm (doente A), determinou que esta apresentava três genótipos SLC6A4 associados com a boa resposta ao tratamento com AD: homozigótica para o alelo longo da variante *indel* do promotor, para o STin2 e para o alelo adenina do rs25531, levando os clínicos a concluir que a doente responderia bem tanto ao citalopram como ao escitalopram tolerando tanto doses *standard* bem como também doses mais elevadas (anexo 1) (Mrazek, 2010).

2.2. Genes de Receptores de Serotonina

2.2.1. Gene do receptor de serotonina 1A

O receptor de serotonina 1A (5-HT_{1A}) é uma proteína G acoplada a um receptor e está localizado nos locais pré e pós-sinápticos (Crisafulli *et al*, 2011). Está amplamente distribuído nas regiões que recebem sinais serotoninérgicos dos núcleos da rafe médios e dorsais, nomeadamente o córtex frontal, o septo, a amígdala, o hipocampo e o hipotálamo (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010). A distribuição dos receptores HTR1A no cérebro é consistente com o conhecimento do que estes receptores desempenham um papel importante na regulação emocional e cognitiva (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010). O 5-HT_{1A} é codificado pelo gene receptor de serotonina 1A (HTR1A) (Crisafulli *et al*, 2011). Vários AD dessensibilizam os autoreceptores 5-HT_{1A} da rafe, levando a um aumento da neurotransmissão serotoninérgica nessa zona, existindo mesmo evidência de que o bloqueio dos 5-HTR1A aumenta a resposta aos AD. Estes factos tornaram este gene alvo de investigação científica na área da terapêutica com AD (Crisafulli *et al*, 2011) Deste modo, as variações no HTR1A têm sido associadas com desordens de humor, comportamento suicida e resposta aos AD (Mrazek, 2010).

2.2.1.1. Caracterização génica

O gene HTR1A está localizado no braço longo do cromossoma 5, na posição 5q11.2-q13 (NCBI, 2011). O gene HTR1A consiste em 1269 nucleótidos (aproximadamente 1.27 kb) (Mrazek, 2010). Contém apenas um exão que é composto por 1269 nucleótidos e codifica para um polipéptido composto de 422 aminoácidos (Mrazek, 2010; NCBI, 2011).

Dos vários polimorfismos existentes no HTR1A, o mais investigado relativamente à sua influência na resposta aos AD é o rs6295 (-1019C/G), localizado na região do promotor do gene (Crisafulli *et al*, 2011). Este polimorfismo está associado a um risco elevado para desenvolvimento de Dm e ideação suicida, bem como com a pior resposta aos AD (Crisafulli *et al*, 2011).

2.2.1.2. HTR1A na terapêutica com ISRS

A genotipagem do HTR1A é usada para verificar as probabilidades de benefício terapêutico perante uma medicação específica, ou seja, verificar as probabilidades de remissão da Dm num doente particular (Mrazek, 2010). A identificação destes AD pode ser feita com recurso à análise da informação acerca da resposta farmacodinâmica (Mrazek, 2010).

De um modo geral, os indivíduos homozigóticos para o alelo citosina do rs6295 apresentam melhor resposta aos AD do que os que têm uma ou mais cópias do alelo guanina (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010).

Um estudo efectuado em 222 doentes Chineses com diagnóstico de Dm concluiu que indivíduos homozigóticos para o alelo citosina rs6295 respondiam melhor ao tratamento com fluoxetina (Yu *et al*, 2006). Indivíduos que possuíam o alelo rs1800042 (Gly272Asp) também beneficiaram de uma melhor resposta à terapêutica com o mesmo fármaco (Crisafulli *et al*, 2011; Yu *et al*, 2006). Esta associação positiva foi apenas significativa para os indivíduos do sexo feminino, o que indica uma interacção deste polimorfismo com o género (Crisafulli *et al*, 2011). Relativamente aos efeitos secundários registados, nem o rs1800042 nem o rs6295 mostraram estar significativamente associados com a síndrome de descontinuação da paroxetina (Crisafulli *et al*, 2011; Murata *et al*, 2010).

Arias *et al* (2005) realizou um trabalho de investigação em que encontrou uma associação positiva entre a interacção do HTR1A e o SERT em 130 indivíduos espanhóis diagnosticados com Dm e tratados com citalopram (Arias *et al*, 2005). Tal como previsto por estudos independentes destes dois genes, doentes com a variante longa do polimorfismo *indel* do SERT e com o alelo citosina do rs6295 responderam melhor do que doentes homozigóticos para a variante curta do polimorfismo *indel* e simultaneamente homozigóticos para o alelo guanina rs6295 (Arias *et al*, 2005; Mrazek, 2010). Doente homozigóticos simultaneamente para o alelo curto do SLC6A4 e o alelo guanina do rs6295 do HTR1A apresentaram uma taxa de remissão da doença de apenas 17%, sugerindo que estes doentes deveriam ser tratados com medicação antidepressiva alternativa (Arias *et al*, 2005).

Um artigo recente reportou que os genótipos rs10042486 C/C e rs1364043 T/T estão fortemente associados com uma melhor resposta aos AD (Kato *et al*, 2009).

2.2.1.3. Caso clínico

Um indivíduo de 27 anos com historial de Dm (doente B) foi tratado com fluoxetina mas apresentou alguns efeitos secundários após o tratamento, nomeadamente náuseas e diminuição da libido, sendo mais tarde medicado alternativamente com um outro AD, a venlafaxina, que também descontinuou devido a cefaleias graves (Mrazek, 2010). Os resultados farmacogenómicos levaram os clínicos a prever uma boa resposta à fluvoxamina já que este doente era homozigótico para ambos os alelos do SLC6A4, que aumentam a expressão génica e para o alelo citosina do rs6295 do HTR1A (anexo 1) (Mrazek, 2010).

2.2.2. Gene do receptor da serotonina 1B

2.2.2.1. Caracterização génica

O HTR1B (gene receptor da serotonina 1B) está localizado no braço longo do cromossoma 6, mais especificamente na posição 6q14.1 (NCBI, 2011). Tem 1260 pares de bases e é composto por 390 aminoácidos (NCBI, 2011).

2.2.2.2. HTR1B na terapêutica com ISRS

Diversos polimorfismos foram associados ao HTR1B e ao seu envolvimento em diversas desordens psiquiátricas (Sanders *et al*, 2003).

Os receptores HTR1A e HTR1B foram diversas vezes referenciados por estarem envolvidos na resposta tardia aos ISRS, pelo que variações na sua expressão génica podem afectar a resposta aos ISRS (Villafuerte *et al*, 2009). Um estudo recente que analisou polimorfismos genéticos associados a ambos HTR1A e HTR1B, levou os seus autores a concluir que uma capacidade aumentada da actividade transcripcional destes receptores pode levar à sua dessensibilização durante o tratamento com ISRS. (Villafuerte *et al*, 2009). Os autores testaram esta hipótese em duas amostras do STAR*D e obtiveram evidências do envolvimento de várias variantes genéticas individuais e em interacção (Villafuerte *et al*, 2009). Estas conclusões resultaram da

observação de que os indivíduos com Dm e homozigóticos para o alelo guanina do rs6295 apresentaram taxas de resposta menores à medicação com citalopram durante as 12 semanas de duração do estudo (Villafuerte *et al*, 2009). Para além disso, os doentes homozigóticos para o haplótipo com expressão mais elevada apresentaram também uma resposta mais lenta ao ISRS em estudo (Villafuerte *et al*, 2009). Após análise de outros SNP na amostra STAR*D, os autores do estudo verificaram que os doentes homozigóticos para o alelo guanina do rs1364043 no HTR1A e para o alelo C do rs6298 no HTR1B responderam melhor ao citalopram ao longo do tempo (Villafuerte *et al*, 2009).

2.2.3. Gene do receptor de serotonina 2A

O receptor da 5-hidroxitriptamina 2A é uma proteína G acoplada a um receptor codificado pelo gene HTR2A (Crisafulli *et al*, 2011).

Um grande número de estudos sugere que a actividade e os níveis de HTR2A encontram-se alterados em desordens psiquiátricas como a Dm, sendo que as variações neste gene têm sido estudadas com o objectivo de prever a resposta dos doentes a medicação antidepressiva e antipsicótica (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010). Apesar destes receptores estarem bastante distribuídos pelo cérebro, as concentrações destes receptores são superiores nas regiões frontais e temporais (Crisafulli *et al*, 2011).

De um modo geral, os dados sugerem um papel importante do gene 5HTR2A na resposta aos AD, apesar de serem necessários mais estudos para compreender melhor esta associação (Serretti *et al*, 2007).

2.2.3.1. Caracterização génica

O HTR2A está localizado no cromossoma 13, especificamente no braço longo na posição 13q14-q21. (NCBI, 2011). Consiste em aproximadamente 62663 nucleótidos e contém 3 exões compostos por 3009 nucleótidos, codificando para um polipéptido composto por 471 aminoácidos (Mrazek, 2010). Os polimorfismos mais estudados do gene HTR2A são rs6311 (-1438A/G), rs6313 (102C/T), rs7997012 (1178G/A) e rs6314 (His452Tyr) (Crisafulli *et al*, 2011).

2.2.3.2. HTR2A na terapêutica com ISRS

Num estudo efectuado em indivíduos coreanos, verificou-se que aqueles que eram homozigóticos para o alelo guanina rs6311 (-1438G/A) respondiam menos favoravelmente ao citalopram do que aqueles que tinham o alelo adenina (Choi *et al*, 2005; Crisafulli *et al*, 2011). De entre os indivíduos que eram homozigóticos para o alelo guanina, 48% tiveram remissão completa da sua condição clínica comparativamente aos 30% verificados para os que possuíam uma ou duas cópias do alelo adenina (Choi *et al*, 2005). Os doentes homozigóticos para o alelo guanina mostraram uma taxa de resposta de 70% determinada pela redução de 50% dos sintomas, comparativamente àqueles que tinham uma ou duas cópias do alelo adenina e que tiveram uma taxa de resposta de 48% (Choi *et al*, 2005).

Um estudo em doentes geriátricos com Dm reportou uma associação entre a incapacidade de continuar a tomar paroxetina ao longo de 6 semanas de tratamento e ter duas cópias do alelo citosina do rs6313 (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010; Murphy *et al*, 2003). Cerca de 40% dos indivíduos homozigóticos para o alelo citosina descontinuaram o tratamento com paroxetina comparativamente a apenas 16% dos indivíduos com outros genótipos (Mrazek, 2010).

Embora sem relações bem estabelecidas, um estudo encontrou evidências que indicam que existe alguma associação entre as variantes no HTR2A e a resposta à paroxetina e fluvoxamina (Mrazek, 2010). Aproximadamente 55% dos indivíduos homozigóticos para o alelo citosina do rs6313 (102T/C) responderam ao tratamento comparativamente a 75% daqueles que eram homozigóticos para o alelo timina do rs6313 (Mrazek, 2010). Noutro estudo positivo, 65% dos indivíduos com o alelo citosina do rs6306 (-1420C/T) responderam, comparativamente com 30% entre os indivíduos com o alelo menos comum, a timina (Mrazek, 2010).

As variantes rs6311 e rs6313 estão em *linkage disequilibrium* e foram consideradas por vários autores em conjunto, embora existam estudos de replicação que não obtiveram resultados positivos (Choi *et al*, 2005; Crisafulli *et al*, 2011).

Examinando o efeito do alelo adenina rs7997012 (1178G/A) numa amostra de indivíduos Caucasianos, verificou-se que 80% dos que eram homozigóticos para o alelo guanina foram classificados como ‘*responders*’ ao citalopram, comparativamente com 64% dos indivíduos que eram homozigóticos para o alelo guanina (Mrazek, 2010).

Nesta amostra não foi encontrada nenhuma associação entre o alelo adenina do rs6311 e os indivíduos em estudo que responderam ao citalopram e tiveram remissão de sintomas (Mrazek, 2010).

Na tabela 2 encontram-se descritos os principais polimorfismos genéticos encontrados no SERT e nos receptores 5-HTR implicados na resposta aos ISRS.

Tabela 2 – Principais polimorfismos do 5-HTTLPR e dos diferentes 5-HTR e suas localizações (* informação não disponível; RF- reading frame) (adaptado de Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010; Villafuerte *et al*, 2005).

Gene	Polimorfismo	Região
5-HTTLPR	<i>indel</i> 44pb (rs4795541)	Promotor
	VNTR STin2 (rs57098334)	Intrão 2
	rs28914829 (-83C/T)	Intrão 7
	rs28914832 (1272A/G ou Ile425Val)	Exão 9
	rs25531 (A/G)	5°RF
	rs25532 (-469C/T)	5°RF
5-HTR1A	rs1799920 (66G/A)	Exão
	rs1799921 (84A/G)	Exão
	rs1800044 (657G/T)	Exão
	rs1800042 816AG)	Exão
	rs6295	Promotor
5-HTR1B	C861G	6q13
	A(-161)T	6q13
5-HTR2A	rs6311 (-1438G/A)	5°RF
	rs6306 (-1420C/T)	5°RF
	rs (-783A/G)	5°RF
	rs 6313 (102T/C)	Exão 1
	rs 6305 (516C/T)	Exão 2
	rs 6314 (1354C/T)	Exão 3
	rs1364043 (G/T)	*
	rs7997012 (1178G/A)	Intrão 2
5-HTR3A	Rs1062613 (C/T)	Promotor
	C195T	Não definido
5-HTR3B	(-100 -102) AAG <i>indel</i>	Não definido
	Rs1176744 (A/C)	Exão
	Rs35312182 (A/G)	Intrão

2.2.4. Genes dos receptores de serotonina 3A e 3B

2.2.4.1. Caracterização génica e terapêutica com ISRS

Os genes receptores de serotonina 3A (HTR3A) e 3B (HTR3A) estão localizados no braço longo do cromossoma 11, mais especificamente na posição 11q23.2 (WIS, 2011d).

O receptor 5-HT₃ é expresso ao longo do sistema nervoso central e periférico e medeia a variedade de funções fisiológicas (Crisafulli *et al*, 2011). Têm sido efectuados mais estudos de associação entre as variantes genéticas dos genes que codificam o 5-HT_{3A} e o 5-HT_{3B} e o perfil de efeitos secundários, do que estudos relativamente à resposta clínica (Crisafulli *et al*, 2011).

Embora estudos focados nos efeitos gastrointestinais dos ISRS não tenham demonstrado qualquer evidência de associação com polimorfismos como o rs1176744 no HTR3B e o rs1062613 e o C195T do HTR3A, o polimorfismo rs1062613 (C178T) no gene HTR3A e os polimorfismos rs1176744 e variante deleção -100 -102 AAG no gene HTR3B foram reportados por diversos autores por estarem associados às náuseas e vómitos induzidos pelo tratamento com quimioterapia e paroxetina (Crisafulli *et al*, 2011; Tanaka *et al*, 2008).

2.3. Genes de CYPs

Os CYPs são um grupo de enzimas com expressão maioritária no fígado, mais especificamente no retículo endoplasmático (Crisafulli *et al*, 2011; Wong & Licínio, 2002). Estão também presentes no intestino e no cérebro, sendo responsáveis pelas reacções oxidativas de fase I de vários fármacos e substâncias endógenas, transformando-os em produtos mais polares que podem posteriormente ser libertados na urina (Crisafulli *et al*, 2011; Wong & Licínio, 2002). A superfamília CYP é dividida em 14 famílias e 17 subfamílias de enzimas definidas de acordo com as semelhanças entre as sequências de aminoácidos (Wong & Licínio, 2002).

Os fármacos AD são vastamente metabolizados por estas enzimas e todos os ISRS são metabolizados no fígado pelo sistema enzimático CYP (Spina *et al*, 2008; Wong & Licínio, 2002). Consequentemente, as variações genéticas que afectam a actividade enzimática vão ter impacto no metabolismo dos AD e afectar a resposta clínica ao tratamento (Wong & Licínio, 2002). Desta forma, diversos estudos têm sido efectuados no sentido de encontrar uma relação entre a superfamília CYP e a resposta aos AD (Wong & Licínio, 2002).

Alguns AD não só são substratos do metabolismo dos CYPs, como também podem inibir a *clearance* metabólica de outros fármacos, sendo esta por vezes significativa (Goodman & Gilman's, 2008). Além disso, a toma concomitante de inibidores ou indutores de CYPs envolvidos na biotransformação de AD específicos pode conduzir à alteração das concentrações plasmáticas destes agentes, originando a interacções clinicamente relevantes (Spina *et al*, 2008).

As diferentes concentrações plasmáticas e a segurança dos AD podem ser causadas por polimorfismos nos genes que codificam para alguns dos CYPs que metabolizam estes fármacos (Crisafulli *et al*, 2011). A actividade metabólica é determinada geneticamente e as mutações e os polimorfismos nos genes que codificam para as isoformas CYP podem resultar em variantes enzimáticas com maior ou menor actividade ou mesmo inactivas (Crisafulli *et al*, 2011).

As isoenzimas que maioritariamente catalisam as reacções metabólicas dos ISRS são o CYP2D6, o CYP2C9, o CYP2C19, o CYP1A2 e o CYP3A4 (Crisafulli *et al*, 2010).

Na tabela 3 encontram-se enumerados os ISRS e respectivos níveis de metabolização pelos CYPs abordadas neste trabalho.

Tabela 3 – Níveis de metabolização dos CYPs envolvidos no metabolismo dos diferentes ISRS (adaptado de Mrazek, 2010).

<i>Nível de metabolização</i>	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	CYP1A2
<i>Principal</i>	Fluoxetina Paroxetina	-	Citalopram Escitalopram	Fluvoxamina
<i>Substancial</i>	-	Fluoxetina	Sertralina	-
<i>Mínima</i>	Citalopram Escitalopram Fluvoxamina Sertralina	Sertralina	-	-

Apesar destas evidências, num estudo efectuado em 2007 para melhorar os resultados terapêuticos em relação aos ISRS e recorrendo a testes genéticos para variantes CYP, o grupo de trabalho EGAPP não encontrou resultados suficientes para suportar a recomendação do uso ou não da genotipagem em adultos a iniciar terapêutica com esta classe de fármacos no tratamento da Dm (Berg *et al*, 2007). Este grupo recomendou que, na ausência de evidência científica, se desencorajasse o uso da genotipagem de CYPs em doentes nas condições citadas até que os ensaios clínicos estejam completos (Berg *et al*, 2007).

2.3.1. Enzima CYP2D6

O CYP2D6 tem um papel muito importante no metabolismo de vários AD, assim como de muitos outros fármacos, estando implicado na biotransformação de todos os ISRS (Crisafulli *et al*, 2010; Goodman & Gilman's, 2008; Ingelman-Sundberg, 2004; Lima *et al*, 2004).

O gene CYP2D6, que codifica para 497 aminoácidos, consiste em aproximadamente 4383 nucleótidos e está localizado no cromossoma 22, o autossoma mais pequeno (Ingelman-Sundberg, 2004; Mrazek, 2010). A localização específica deste gene é no braço longo do cromossoma 22 em 22q13.1 (Ingelman-Sundberg, 2005; Mrazek, 2010).

Indivíduos que apresentem duas cópias activas do gene *wild type* (wt) são denominados metabolizadores extensivos (EM) (Berg *et al*, 2007). Algumas variantes do gene CYP2D6, chamados de alelos deficientes, levam à produção de proteínas que têm uma actividade enzimática limitada, sendo parcialmente activas (Berg *et al*, 2007; Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Estes indivíduos são denominados de metabolizadores intermédios (IM) (Berg *et al*, 2007). Indivíduos que apenas têm alelos com variantes que não produzem enzima CYP2D6 activa não metabolizam de forma efectiva fármacos que são substratos do CYP2D6 e são denominados de metabolizadores lentos (PM), apresentando grande probabilidade de desenvolver toxicidade (Berg *et al*, 2007; Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Por outro lado, indivíduos que apresentam 3 ou mais alelos activos dificilmente beneficiam do tratamento com fármacos que são substratos do CYP2D6, pois produzem uma quantidade muito elevada de enzima, o que impede que atinjam concentrações séricas adequadas da medicação nas doses tradicionais, sendo estes indivíduos denominados de metabolizadores ultra-rápidos (UM) (Berg *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Na tabela 4 estão descritos os efeitos e os genótipos correspondentes dos fenótipos UM, EM, IM e PM.

Até ao momento, foram reportados mais de 100 alelos do CYP2D6 contendo diversas variantes, e com diferentes frequências alélicas que variam de acordo com a etnicidade (Crisafulli *et al*, 2011; Matchar *et al*, 2007; Wong & Licínio, 2002).

No anexo 1 estão representadas variações CYP2D6 que definem os 16 alelos mais comuns na população. Na tabela 5 está representada a distribuição global, em percentagem alélica, de algumas variantes polimórficas do CYP2D6.

O alelo mais comum em Asiáticos é o CYP2D6*10 e a enzima resultante tem uma mutação deletéria que anula a sequência prolina-prolina-glicina-prolina necessária para o *fold*ing do CYP, dando origem a uma enzima instável mas com alguma afinidade para os substratos (Ingelman-Sundberg, 2005). A variante maioritária em Africanos é o CYP2D6*17 que codifica para uma mutação que altera a estrutura do sítio de ligação, levando à alteração da especificidade de substrato (Ingelman-Sundberg, 2005). O CYP2D6*41 é uma variante com menor expressão do CYP2D6*2, apresentando uma citosina em vez de uma guanina (Ingelman-Sundberg, 2005). O efeito *in vivo* deste alelo é bastante pronunciado e os indivíduos homozigóticos são fenotipicamente IM com um alelo CYP2D6 deficiente (Ingelman-Sundberg, 2005).

Tabela 4 - Exemplos de efeitos dos polimorfismos no CYP2D6 no metabolismo dos ISRS (adaptado de Berg *et al*, 2007).

Fenótipo	Genótipo CYP2D6 (exemplos)	Efeito ISRS (nas doses standard)
UM: metabolizador ultra-rápido	Mais do que 2 cópias activas da enzima wild type (wt)	Concentrações subterapêuticas => possível não resposta
EM: Metabolizador extensivo	2 cópias activas da enzima wt	Concentrações terapêuticas => resposta terapêutica
IM: Metabolizador intermediário	1 cópia inactiva e 1 com actividade reduzida; ou 2 alelos com actividade reduzida	Efeitos entre EM e PM
PM: Metabolizador lento	2 cópias do gene inactivas	Concentração elevadas => possíveis reacções adversas

Quando um factor ambiental influencia a expressão génica ou uma função proteica, resultando em indivíduos que metabolizam fármacos 2D6 de forma diferente do que seria de esperar para o seu genótipo, estamos perante uma fenocópia do CYP2D6 (Mrazek, 2010). Um exemplo clínico importante é a existência de interacções fármaco-fármaco que ocorrem quando se usam fármacos que são fortes inibidores da enzima CYP2D6, apesar do grau inibitório perante diferentes genótipos CYP2D6 ainda não ter sido completamente demonstrado (Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Esta questão assume particular importância na medida em que os ISRS são prescritos a doentes com comorbilidades e a realizar mais do que uma medicação, pois nestes casos, polimorfismos no CYP2D6 podem aumentar bastante a propensão e/ou severidade destas interacções entre fármacos (Matchar *et al*, 2007).

A fenocópia mais comum de PM para o CYP2D6 pode acontecer devido a inibição enzimática e é encontrada nos indivíduos que não têm um genótipo CYP2D6 lento, mas que respondem a medicação que é substrato CYP2D6 como se fossem metabolizadores lentos (Mrazek, 2010).

Tabela 5 – Distribuição global, em percentagem alélica, de algumas variantes polimórficas do CYP2D6 (adaptado de Ingelman-Sundberg, 2005).

Alelo	Mutação	Implicações	Frequências alélicas (%)			
			Caucasianos	Asiáticos	Africanos	Etiopianos
CYP2D6*2xn	duplicação do gene/multiduplicação	Actividade enzimática aumentada	1-5	0-2	2	10-16
CYP2D6*4	slipping deficiente	Enzima inactiva	12-21	1	2	1-4
CP2D6*5	delecção do gene	Sem enzima	2-7	6	4	1-3
CYP2D6*10	P34S, S486T	Enzima instável	1-2	51	6	3-9
CYP2D6*17	T1071, R296C, S486T	Afinidade para substratos alterada	0	0	20-35	3-9

2.3.1.1. Influência do CYP2D6 na terapêutica com ISRS

Vários AD são metabolizados principal ou parcialmente pela enzima CYP2D6 (Mrazek, 2010). Os estudos farmacogenómicos efectuados para investigar a influência das variantes CYP2D6 nos ISRS não chegaram a resultados inequívocos, muito provavelmente devido à heterogeneidade das amostras (Crisafulli *et al*, 2011).

A fluoxetina e a paroxetina são dois ISRS que são fortes inibidores CYP2D6, sendo que a paroxetina é quase exclusivamente metabolizada pelo CYP2D6 (Matchar *et al*, 2007). Esta enzima desempenha um papel minoritário na *clearance* metabólica do citalopram, do escitalopram, da fluvoxamina e da sertralina, fornecendo, no entanto, uma via metabólica secundária para estes fármacos, que pode ser importante se as suas vias metabólicas primárias não estiverem funcionais (Mrazek, 2010).

Estudos farmacocinéticos demonstraram que doses moderadas de fluoxetina ou paroxetina em indivíduos com um fenótipo CYP2D6 IM podem resultar numa alteração na *clearance* farmacocinética de fármacos que são substrato CYP2D6 (Mrazek, 2010). Consequentemente, estes indivíduos apresentam concentrações séricas elevadas da medicação, o que se assemelha à *clearance* farmacocinética dos PM com base no seu genótipo (Mrazek, 2010).

Indivíduos com duas cópias activas de CYP2D6 podem ser convertidos em PM quando estão a fazer medicação com inibidores desta enzima (Mrazek, 2010). No entanto, estes dados necessitam de ser adequados com a observação na prática clínica, uma vez que muitos indivíduos que são EM são medicados nas doses *standard* de fluoxetina e paroxetina sem desenvolver reacções adversas que denunciem uma inibição da enzima CYP2D6 (Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010).

Os UM produzem uma quantidade aumentada de enzima 2D6 e podem tomar doses relativamente elevadas de fluoxetina ou paroxetina e ainda assim não desenvolver reacções adversas (Mrazek, 2010). Apesar deste fenómeno não ter sido bem estudado, é teoricamente possível que a inibição facilite a obtenção de concentrações sanguíneas terapêuticas de fármacos substratos CYP2D6, sendo no entanto prudente evitar a prescrição de fármacos que sejam substrato CYP2D6 em indivíduos UM (Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010).

Indivíduos com fenótipo PM CYP2D6 requerem a prescrição de medicação que não é substrato CYP2D6, ou alternativamentente uma dose reduzida de um fármaco substrato CYP2D6 (Mrazek, 2010). Indivíduos IM requerem uma diminuição modesta das doses *standard* de fármacos substratos CYP2D6, enquanto que os EM podem fazer as doses *standard* de fármacos substrato CYP2D6 (Mrazek, 2010). Os UM vão metabolizar muito rapidamente os fármacos, gerando concentrações séricas muito baixas, sendo por isso desaconselhado a terapêutica com estes fármacos (Mrazek, 2010). Apesar de uma opção ser aumentar as doses de fármaco, estes doentes devem ser vigiados devido à potencial formação de metabolitos secundários e, conseqüentemente, efeitos adversos potencialmente perigosos (Mrazek, 2010).

A indicação para a genotipagem CYP2D6 pretende evitar reacções adversas através da identificação de indivíduos que são PM de fármacos que são substrato CYP2D6 (Mrazek, 2010).

Enquanto que as reacções iatrogénicas letais são raras, existe um aumento do número de reacções adversas em indivíduos que têm o fenótipo PM do CYP2D6 para os ISRS (Mrazek, 2010). Verifica-se que os PM a usar ISRS são mais propensos a desenvolver ideação suicida durante as primeiras semanas de tratamento com ISRS devido ao rápido aumento na concentração sérica destes fármacos (Mrazek, 2010). Além disso, doentes que apresentem vulnerabilidade genética para desenvolver

desordem bipolar estão mais propensos a ter uma activação dos episódios maníacos se tratados com ISRS nas doses *standard* (Mrazek, 2010).

Em contraste com outros ISRS, a fluvoxamina é um fraco inibidor do CYP2D6, o que torna praticamente impossível a ocorrência de interacções quando usada em combinação com fármacos que são metabolizados por esta isoenzima (Figgitt *et al*, 2000; Irons *et al*, 2005).

2.3.1.1.2. Casos clínicos

Foram reportados casos extremos em que doentes faleceram devido ao desenvolvimento de toxicidade após tratamento com fluoxetina (Wong & Licínio, 2002; Mrazek, 2010).

Uma criança de 9 anos (doente C) com diagnóstico de hiperactividade, desordem obsessiva-compulsiva e síndrome de Tourette, foi tratada com uma combinação de metilfenidato, clonidina e fluoxetina (Sallee *et al*, 2000; Wong e Licínio, 2002). Após iniciar o tratamento, a criança teve convulsões generalizadas que envolveram crises epilépticas seguidas de paragem cardíaca, o que levou à sua morte (Sallee *et al*, 2000; Wong e Licínio, 2002). O relatório médico indicou que a causa da morte foi devida a toxicidade à fluoxetina, dado que na autópsia as concentrações de fluoxetina e norfluoxetina eram muito mais elevadas do que o esperado e estudado em casos de overdose, sendo que estudos posteriores dos tecidos de autópsia revelaram a presença do polimorfismo genético no *locus* do CYP2D6, que se traduz num metabolismo defeituoso da fluoxetina, resultando num PM (anexo 1) (Sallee *et al*, 2000; Wong e Licínio, 2002).

2.3.2. Enzima CYP2C9

O CYP2C9 está localizado no cromossoma 10 numa posição próxima do CYP2C19 (com 92% de homologia), mais especificamente no braço longo do cromossoma em 10q24 (Xie *et al*, 2001; WIS, 2011c). Consiste em aproximadamente 50708 nucleótidos, contém 9 exões que são constituídos por 1835 nucleótidos, sendo que o gene codifica para um polipéptido que é composto por 490 aminoácidos (Mrazek, 2010; Xie *et al*, 2001; WIS2011c).

O CYP2C9 é uma enzima clinicamente importante, na medida em que é responsável pelo metabolismo de vários fármacos usados em terapêutica (Blaisdell *et al*, 2004; Xie *et al*, 2002). Um estudo de sequenciação de ADN em 92 indivíduos identificou 38 SNP no CYP2C9 (Blaisdell *et al*, 2004). Na figura 2 estão representados os SNP mais comuns do CYP2C9 e a sua localização.

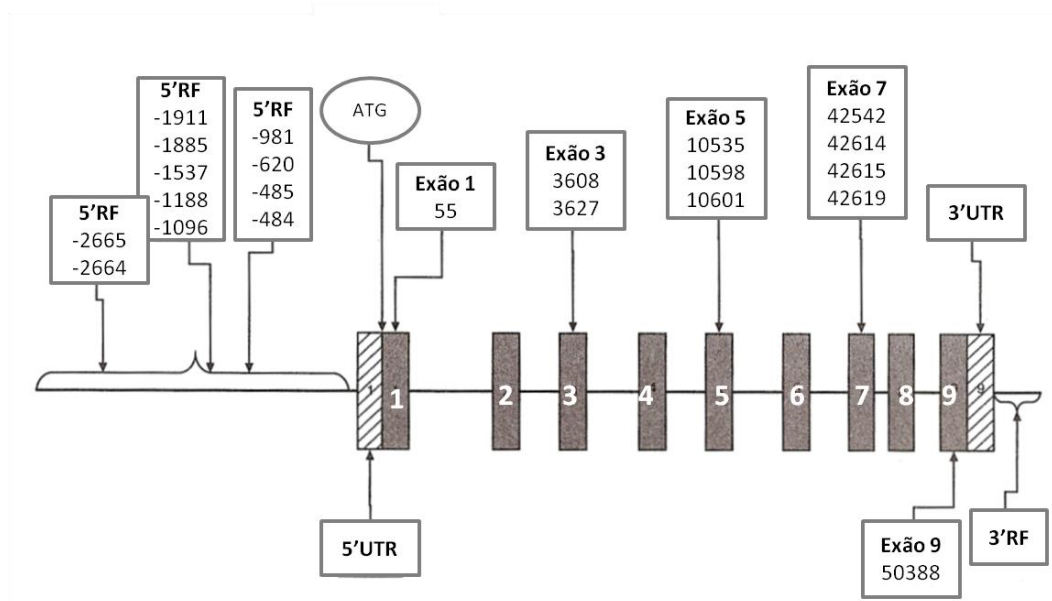


Figura 2 – Localização dos 9 exões do CYP2C9 e dos SNP mais frequentes (adaptado de Mrazek, 2010).

Cerca de 8-10% dos indivíduos Europeus são PM de fármacos que são substratos do CYP2C9, isto é, possuem ambos os alelos com actividade deficiente ou sem qualquer actividade (Mrazek, 2010; Xie *et al*, 2002). Dado que a frequência alélica dos CYP2C9 que produzem a enzima sem actividade é de menos de 1% em Caucasianos e ainda mais rara em Asiáticos, a maior parte dos metabolizadores lentos consegue produzir a enzima (Mrazek, 2010). Contudo, as consequências clínicas de

existirem alelos CYP2C9 sem actividade podem ser muito graves e incluem episódios hemorrágicos potencialmente letais caso exista toma concomitante de varfarina ou toxicidade severa no caso da fenitoína (Mrazek, 2010).

2.3.2.1. Influência do CYP2C9 na terapêutica com ISRS

A fluoxetina é metabolizada em grande parte pelo CYP2C9 (Liu *et al*, 2001; Mrazek, 2010; Zhao-Qian *et al*, 2001). Devido ao facto da lenta eliminação da fluoxetina e a subsequente *clearance* secundária da norfluoxetina, a fluoxetina tem a mais longa semi-vida de todos os ISRS (Guimarães *et al*, 2006). Desta forma, um aspecto importante da fluoxetina é a sua capacidade para causar interacções perigosas quando co-administrada com outros fármacos metabolizados pelas mesmas enzimas (Zhao-Qian *et al*, 2001).

A inibição de uma única enzima CYP não é passível de provocar alterações muito significativas na farmacocinética da sertralina, dado que este fármaco é metabolizado por 5 CYPs (CYP2D6, CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19 e CYP3A4) e a contribuição individual de cada uma das isoformas não excede 40% do metabolismo total (Kobayashi *et al*, 1999). Contudo, indivíduos PM CYP2C9 mostraram ter concentrações séricas mais elevadas da sertralina do que EM nas doses *standard* (Mrazek, 2010). A contribuição do CYP2C9 no metabolismo da sertralina é mínima a não ser que exista uma actividade metabólica diminuída do CYP2C19 e do CYP2B6 (Mrazek, 2010; Kobayashi *et al*, 1999).

A genotipagem do CYP2C9 não tem sido utilizada de forma frequente no controlo dos doentes psiquiátricos, apesar da documentação de genótipos CYP2C9 poder ser uma ferramenta importante para os indivíduos que são PM CYP2C9, CYP2C19 ou CYP1A2 (Mrazek, 2010).

2.3.2.1.1. Casos clínicos

Um rapaz de 17 anos com Dm grave (doente D), que após a primeira toma de fluoxetina nas doses *standard* teve ataques de pânico, depois da segunda dose teve cefaleias severas, impedindo-o de fazer as suas actividades diárias e na terceira e última

dose de fluoxetina teve diarreia e dificuldade em dormir (Mrazek, 2010). Depois destes resultados, o doente descontinuou a terapêutica e o seu médico pediu um teste farmacogenómico, que revelou um genótipo CYP2D6 sem nenhuma actividade enzimática (Mrazek, 2010). Contudo, o teste demonstrou também que este doente era PM para o CYP2C9, demonstrando igualmente que para o CYP2C19 era EM, levando a que lhe fosse prescrito o citalopram, um substrato CYP2C19 e, portanto, seguro (anexo 1) (Mrazek, 2010).

A doente A (subcapítulo 2.1.2.) foi também alvo de genotipagem para CYPs, tendo-se verificado que era PM para o CYP2C9, embora EM para os CYP2D6 e CYP2C19, reforçando o facto de que responderia favoravelmente ao citalopram (anexo 1) (Mrazek, 2010).

2.3.3. Enzima CYP2C19

O CYP2C19 está localizado no cromossoma 10, especificamente no braço longo do cromossoma na localização 10q21.1-q24.3, e consiste em 90209 nucleótidos, sendo aproximadamente 30 vezes maior que o CYP2D6 (Mrazek, 2010; WIS, 2011a). Codifica para a enzima CYP2C19 que é composta por 490 aminoácidos (Mrazek, 2010).

É um gene altamente variável, com 31 variantes conhecidas, apesar de apenas 21 alelos terem uma designação oficial (Mrazek, 2010).

Os genótipos CYP2C19 são classificados em 3 fenótipos clínicos: PM, IM e EM. Mais recentemente com a descoberta do alelo CYP2C19*17, foi identificado fenótipo UM (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010; Ng *et al*, 2010; Sim *et al*, 2006).

Três estudos focados no efeito dos genótipos CYP2C19 e os fenótipos previstos no metabolismo de três ISRS, nomeadamente, a fluoxetina, a sertralina e o citalopram, verificaram que os indivíduos PM apresentavam uma *clearance* oral do pró-fármaco reduzida e menor concentração plasmática dos respectivos metabolitos, comparativamente aos EM (Matchar *et al*, 2007). Estudos com fluoxetina e citalopram demonstraram igualmente que os EM heterozigóticos obtiveram valores entre os EM e os PM homozigóticos (Matchar *et al*, 2007).

Os 3 alelos CYP2C19 activos são os alelos *1 (*1A, *1B e *1C) (Sim *et al*, 2006). A definição para PM para o CYP2C19 é um indivíduo que apresenta duas cópias inactivas do CYP2C19, enquanto que os IM apresentam uma cópia activa e uma cópia inactiva do CYP2C19 (Mathar *et al*, 2007; Mrazek, 2010). Os EM para o CYP2C19 são indivíduos que contêm duas cópias activas do CYP2C19, ou um alelo activo e uma cópia do alelo *17, sendo que os indivíduos UM para o CYP2C19 contêm dois alelos *17 (Mrazek, 2010). Apesar de existir ainda pouca informação acerca do modo como estes indivíduos metabolizam fármacos substratos do CYP2C19, sabe-se que a quantidade de enzima produzida pelo alelo *17 é maior do que nos alelos *1, facto esse pode explicar a variabilidade na resposta de doentes que foram classificados como sendo EM *1/*1 de fármacos substratos CYP2C19 (Matchar *et al*, 2007; Mrazek, 2010).

2.3.3.1. Influência do CYP2C19 na terapêutica com ISRS

Vários AD são metabolizados principal ou parcialmente pela enzima CYP2C19 (Crisafulli *et al*, 2011; Mathar *et al*, 2007). Dentro do grupo dos ISRS, o citalopram e o escitalopram são metabolizados primariamente por esta enzima e a sertralina é substancial mas não exclusivamente metabolizada pela 2C19 (Mrazek, 2010).

Os indivíduos PM podem ser medicados com fármacos alternativos, ou seja, medicação que não é substrato CYP2C19 ou com uma dose inicial mais baixa que seja posteriormente ajustada (Mrazek, 2010). Se estes indivíduos conseguirem tolerar doses *standard*, os seus níveis séricos serão mais elevados do que os dos indivíduos que têm um fenótipo EM e esta situação pode estar associada com uma boa resposta terapêutica (Mrazek, 2010). Indivíduos com um fenótipo IM podem tolerar doses *standard* de fármacos substratos do CYP2C19 ou podem necessitar de uma pequena diminuição da dose. Indivíduos com fenótipo EM ou extensivo podem realizar fármacos substratos 2C19 nas doses *standard* (Mrazek, 2010). Indivíduos com fenótipo UM CYP2C19 necessitam de doses mais elevadas de fármacos de modo a atingir níveis séricos terapêuticos, mas que deverão ser monitorizados (Mrazek, 2010).

O grau de benefício clínico que pode ser alcançado por usar genotipagem CYP2C19 para identificar indivíduos que não respondem normalmente a doses *standard* de fármacos substratos do CYP2C19 numa comunidade é dependente da

frequência de variações genéticas que aumentam a capacidade funcional do CYP2C19 na população (Mathar *et al*, 2007).

Apesar de se saber agora que a frequência alélica do CYP2C19*17 é de 18% no Norte da Europa e de 4% na China, até à descoberta do alelo *17 não tinha sido possível identificar indivíduos UM para o CYP2C19 (Mrazek, 2010). Consequentemente, cerca de 4% dos indivíduos do Norte da Europa são UM, enquanto que 9% possuem um metabolismo CYP2C19 relativamente rápido; por outro lado, apenas 0.2% dos Chineses são metabolizadores CYP2C19 ultra-rápidos, ao passo que 1% apresentam um metabolismo CYP2C19 rápido (Mrazek, 2010). Dado que a frequência de UM entre Europeus é consideravelmente maior do que nos Chineses, adicionar o alelo *17 à genotipagem farmacogenómica irá melhorar a utilidade do teste no caso dos Europeus em comparação com os doentes Chineses (Mrazek, 2010).

Por outro lado, estudos sobre a genética do CYP2C19 verificaram que 15-30% da população Asiática é PM comparando com 3-6% dos Caucasianos e 2-4% dos Africanos, o que se deve ao facto de existir uma elevada prevalência das variantes CYP2C19*2 e CYP2C19*3 em Asiáticos que são muito menos prevalentes nas outras populações (Ng *et al*, 2010).

Apesar destes factos, é ainda controverso se a eficácia terapêutica pode ser melhorada ou se os efeitos secundários podem ser prevenidos usando procedimentos de genotipagem, particularmente porque o genótipo muitas vezes não corresponde a um fenótipo bem definido (Crisafulli *et al*, 2011).

Desta forma, o teste recentemente aprovado pela FDA, o *AmpliChip CYP450* (Roche Molecular System Inc.), que permite testar ambos os genes polimórficos CYP2D6 e CYP2C19, pode ajudar a validar estudos na terapia personalizada da Dm (Crisafulli *et al*, 2011; Filaković *et al*, 2009).

2.3.3.1.1. Caso clínico

Uma doente com Dm e ansiedade (doente E) foi tratada ao longo de 22 anos com 11 AD diferentes, e, apesar de ter várias reacções adversas, foi encorajada a continuar com a terapêutica, constando no seu relatório clínico que provavelmente exageraria nos seus sintomas e a sua adesão à terapêutica era fraca (Mrazek, 2010). Depois de serem feitos os testes farmacogenómicos, descobriu-se que esta doente era PM para o

CYP2D6 e para o CYP2C19, levando a concluir que o fármaco mais seguro seria a fluvoxamina, pois não é metabolizado por nenhum destes CYPs, e que a medicação feita anteriormente era altamente desaconselhada devido ao seu elevado risco de toxicidade (anexo 1) (Mrazek, 2010).

2.3.4. Enzima CYP1A2

O CYP1A2 está localizado no cromossoma 15, mais especificamente no braço longo na posição 15q24 (WIS, 2011b). Consiste em aproximadamente 7758 nucleótidos e contém 7 exões, que são compostos por 3127 nucleótidos, codificando para um polipéptido com 516 aminoácidos (Mrazek, 2010).

Existe uma grande variabilidade de genótipos, dado que foram identificados até agora 14 alelos do CYP1A2 (Mrazek, 2010). Na tabela 6 está descrita a actividade enzimática dos 14 alelos CYP1A2 e as respectivas percentagens alélicas em indivíduos do Norte da Europa.

Tabela 6 – Tipo de actividade enzimática dos 14 alelos CYP1A2 e respectivas percentagens alélicas dos indivíduos do Norte da Europa (* informação não disponível) (adaptado de Mrazek, 2010).

Alelo CYP1A2	Actividade enzimática	% alélica Norte da Europa
*1A	Normal	60
*1B	Normal	*
*1C	Induzida mas variável	*
*1D	Induzida	33
*1F	Induzida	0.4
*1K	Diminuída	<0.1
*3	Diminuída	0.5
*4	Diminuída	0.5
*6	Nenhuma	<0.1
*7	Nenhuma	<0.1
*8	Diminuída	<0.1
*11	Diminuída	<0.1
*15	Diminuída	<0.1
*16	Diminuída	<0.1

Das formas activas do CYP1A2, existem duas bem estudadas, que se distinguem pela capacidade de serem induzidos: o alelo CYP1A2*1A, que não é facilmente induzido, e o alelo CYP1A2*1F, que é altamente induzido (Mrazek, 2010). Consequentemente, na ausência de um indutor, as actividades do alelo CYP1A2*1A e do alelo CYP1A2*1F são similares (Mrazek, 2010). Pelo contrário, na presença de um indutor, a actividade do CYP1A2*1F aumenta, tal como a actividade do CYP1A2*1C em indivíduos de origem Europeia (Mrazek, 2010).

Relativamente aos alelos CYP1A2 que produzem enzima com actividade diminuída, existem várias combinações possíveis, dado que existem 7 alelos CYP1A2 com estas características (Mrazek, 2010).

Virtualmente todos os indivíduos possuem duas cópias do gene CYP1A2, apesar de não existirem duplicações como acontece com o CYP2D6 (Crisafulli *et al*, 2011; Mrazek, 2010). Contudo, os polimorfismos que afectam a transcrição e a tradução das proteínas codificadas na presença de indutores tal como o fumo do tabaco, podem produzir um fenótipo UM (Crisafulli *et al*, 2011; Suzuki *et al*, 2011).

Os indivíduos são designados como tendo fenótipo EM se tiverem o genótipo *1A/*1F ou o genótipo *1A/*1A e estes últimos terão uma enzima com actividade mais reduzida que os primeiros quando expostos a um indutor (Mrazek, 2010).

Um indivíduo com fenótipo PM para o CYP1A2 possui qualquer alelo CYP1A2 normal, enquanto que o fenótipo IM para o CYP1A2 diz respeito a um indivíduo que tem apenas um alelo completamente funcional e um alelo que produz uma enzima com actividade diminuída (Mrazek, 2010).

Na presença de indução enzimática, os genótipos *1D/*1D, *1D/*1F e *1F/*1F dizem respeito a UM para o CYP1A2, tal como os genótipos *1C/*1C, *1C/*1D e *1C/*1F mas que apenas existem em indivíduos de origem Europeia (Mrazek, 2010).

2.3.4.1. Influência do CYP1A2 na terapêutica com ISRS

A fluvoxamina não tem metabolitos activos e é o único ISRS metabolizado essencialmente pelo CYP1A2, sendo um potente inibidor deste CYP (Hemeryck *et al*, 2002; Irons *et al*, 2005).

Indivíduos com genótipo *1F/*1F estão em risco acrescido de perda de eficácia de fármacos substratos de CYP1A2 quando há tabagismo concomitante ou se estão

expostos a outros indutores CYP1A2 (Mrazek, 2010). Os PM para o CYP1A2 estão em risco acrescido de reacções adversas quando efectuem medicação que é substrato CYP1A2 (Mrazek, 2010). Consequentemente, quando medicação que é substrato CYP1A2 é prescrita, os indivíduos que realizam indutores CYP1A2 devem ser monitorizados clinicamente (Mrazek, 2010; Irons *et al*, 2005).

2.3.4.1.1. Caso clínico

A doente B (subcapítulo 2.2.1.), para além das variantes no SERT, apresentou também um fenótipo EM para o CYP1A2, indicando que a fluvoxamina seria a medicação mais apropriada, uma vez que é substrato deste CYP (anexo 1) (Mrazek, 2010). Esta doente é também PM para o CYP2C19, o que à partida invalidaria uma abordagem terapêutica com citalopram, contudo, apesar dos efeitos adversos, a evidência clínica demonstra que este genótipo permite que haja remissão de sintomas com este ISRS nas doses *standard* (Mrazek, 2010).

2.4. Outros Alvos Farmacogenômicos

Os genes dos sistemas biológicos que podem estar envolvidos na resposta ao tratamento com ISRS são vários e têm sido estudados por vários autores (Crisafulli *et al*, 2011; Kato *et al*, 2008; Wong & Licínio, 2002). Os sistemas neurotransmissores e neuromoduladores estão associados tanto à Dm como à resposta ao tratamento com AD e cada um oferece alvos biologicamente plausíveis para selecção de genes candidatos que afectam a resposta aos ISRS (Lotrich *et al*, 2005). Incluem, para além dos já citados, os receptores da dopamina (D), a glicoproteína P (Pgp), o CRHR1 e CRHR2, a TPH1 e TPH2, a COMT, entre outros (Crisafulli *et al*, 2011; Lee *et al*, 2010; Tsai *et al*, 2010; Wong & Licínio, 2002). Na tabela 7 estão representados esses e outros genes, bem como alguns polimorfismos implicados na terapêutica com ISRS.

Tabela 7 – Genes e respectivos polimorfismos envolvidos na terapêutica com ISRS (adaptado de Crisafulli *et al*, 2011).

Gene	Principais polimorfismos	ISRS envolvidos
TPH1	rs1800532	Fluvoxamina, paroxetina, citalopram
TPH2	rs1843809, rs1386494, rs1487276, rs10897346, rs1487278, rs2171363	Fluoxetina, paroxetina
BDNF	rs6265, rs61888800, rs7124442, rs11030104	Citalopram, fluoxetina
CRHR1	rs242941, rs1876828, rs242939	Fluoxetina
CRHR2	rs2270007	Citalopram
GNB3	rs5443	Fluoxetina, paroxetina, escitalopram
D2	rs1801028, rs4245147	Fluoxetina
ADRB1	G1165C	Citalopram
5-HT6	rs1805054	Fluoxetina
DAT	40-pb no exão 15	Citalopram
NET	rs5566, rs5563, rs5558, rs5569, rs2242446, rs1532701, rs5564, rs1362621	Paroxetina, sertralina, fluvoxamina, fluoxetina
MAO-A	uVNTR, rs6323, rs1465108, rs1799835	Fluoxetina
COMT	rs4680	Fluoxetina, paroxetina, citalopram
gpP	rs1045642, rs1128503, rs2032582, rs10280101, rs7787082, rs2032583, rs2235040	Paroxetina, citalopram

Considerações Finais

Os ISRS são os AD mais utilizados para o tratamento da Dm, mas os aspectos relacionados com a remissão da doença na prática clínica ainda não foram estabelecidos, sendo que muitos doentes continuam a não beneficiar da terapêutica com esta classe de AD (Trivedi *et al*, 2006).

Diversos trabalhos científicos demonstram que as variações genéticas em alvos únicos da acção antidepressiva estão associadas com a resposta à terapêutica com ISRS (Crisafulli *et al*, 2011; Kirchheiner *et al*, 2004; Wong & Licínio, 2002). Contudo, estas variações não estimam a resposta total a uma determinada terapia, sendo bastante provável que nenhum marcador genético isolado defina o padrão genético da resposta aos AD ISRS (Wong & Licínio, 2002). Para que tal aconteça, terão que ser identificados os marcadores genéticos e não genéticos que estão implicados na resposta à terapêutica de forma a optimizá-la (Crisafulli *et al*, 2011; Wong e Licínio, 2002). A interacção entre os génotipos das enzimas, dos transportadores e dos receptores, entre outros factores tais como a toma concomitante de outra medicação e os estadios de doença, podem afectar a razão risco/benefício da terapêutica para os diferentes indivíduos (Huang *et al*, 2006). Por outro lado, a escassez de estudos normalizados dificulta a realização de meta-análises e de comparações, pois existem vários factores que podem influenciar os resultados dos trabalhos de investigação: critérios de inclusão, medicação, medição de resultados terapêuticos, efeitos secundários e etnicidade (Crisafulli *et al*, 2011).

As variantes genéticas influenciam tanto o comportamento humano como a susceptibilidade para a doença e a resposta à terapêutica e, desta forma, a farmacogenómica representa a chave para a medicina personalizada baseada em perfis genéticos, tendo o potencial de fornecer vários benefícios para futuras abordagens terapêuticas ou melhoramento das já existentes (Crisafulli *et al*, 2011; Lotrich *et al*, 2005).

O desafio da farmacogenómica na área da psiquiatria é assim criar uma selecção de candidatos que não excluem os alvos de interesse mas que não são tão inclusivos que irão diluir o poder estatístico do estudo (Wong & Licínio, 2002).

No contexto da saúde mental e num período de 10 anos, será fundamental preencher as lacunas existentes através da investigação tanto dos sistemas de saúde, como dos dados epidemiológicos, de custo-efectividade e do envolvimento dos

profissionais de saúde de forma a otimizar a terapêutica nesta área (ANF, 2010; Tomlinson *et al*, 2009).

Em suma, os resultados obtidos nos vários estudos focados neste trabalho sugerem que a farmacogenómica pode ser muito útil na investigação da eficácia dos ISRS e na etiologia da Dm, sendo que a normalização dos genótipos dos genes candidato pode levar ao melhoramento dos estudos de comparação, em termos de eficácia e também de reprodutibilidade.

Referências Bibliográficas

Ali, M.; Lam, R., *Comparative efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder*, *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:39-49.

Análise de Mercado dos Medicamentos Antidepressivos in Farmácia Observatório, nº 30, Associação Nacional de Farmácias - Centro de Estudos e Avaliação em Saúde, Novembro de 2010.

Arias, B.; Catalán, R.; Gastó, C.; Gutiérrez, B; Fañanás L., *5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene predicts non-remission in major depression patients treated with citalopram in a 12-weeks follow up study*. *J Clin Psychopharmacol*. 2003; Dec; 23(6):563-7.

Arias, B.; Catalán, R.; Gastó, C.; Gutiérrez, B; Fañanás L., *Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT(1A) receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram*. *J Psychopharmacol*. 2005; Mar; 19(2):166-72.

Barton, D.; Esler, M.; Dawood, T.; Lambert, E. *et al*, *Elevated Brain Serotonin Turnover in Patients With Depression*, *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(1):38-46.

Berg, A.; Piper, M.; Armstrong, K.; Botkin, J.; Calonge, N. *et al*, *Recommendations from the EGAPP Working Group: testing for cytochrome P450 polymorphisms in adults with nonpsychotic depression treated with selective serotonin reuptake inhibitors*, *Genet Med*. 2007; 9(12):819–825.

Blaisdell, J.; Jorge-Nebert L.; Coulter, S.; Ferguson, S. *et al*, Mohrenweiser H, Ghanayem B, Goldstein JA. *Discovery of new potentially defective alleles of human CYP2C9*, *Pharmacogenetics*. 2004; 14(8):527-37.

Bonvicini, C.; Minelli, A.; Scassellati, C.; Bortolomasi, M. *et al*., *Serotonin transporter gene polymorphisms and treatment-resistant depression*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 16;34(6):934-9.

Bozina N.; Peles, A.; Sagud, M.; Bilusic, H.; Jakovljevic, M., *Association study of paroxetine therapeutic response with SERT gene polymorphisms in patients with major depressive disorder*. *World J Biol Psychiatry*. 2008; 9(3):190-7.

Choi, M.; Kang, R.; Ham, B.; Jeong, H.; Lee, M., *Serotonin receptor 2A gene polymorphism (-1438A/G) and short-term treatment response to citalopram*, *Neuropsychobiology*. 2005;52(3):155-62.

Crisafulli, C.; Fabbri, C.; Porcelli, S.; Drago, A.; Spina, E.; De Ronchi, D.; Serretti, A., *Pharmacogenetics of antidepressants*, *Front Pharmacol*. 2011; 2:6.

Dogan, O.; Yuksel, N.; Ergun, M.; Yilmaz, A. *et al*, *Serotonin transporter gene polymorphisms and sertraline response in major depression patients*. *Genet Test*. 2008; 12(2):225-31.

Figgitt, D.; McClellan, K., *Fluvoxamine. An updated review of its use in the management of adults with anxiety disorders*. *Drugs*. 2000; 60(4):925-54.

Filaković, P., Petek, A., *Personalized Pharmacotherapy in Psychiatry, Psychiatria Danubina*, 2009; Vol. 21, No. 3, pp 341–346.

Goethe, J.; Woolley, S.; Cardoni, A.; Woznicki, B.; Piez, D., *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence*. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27(5):451-8.

Goodman & Gilman's, *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, McGraw-Hill Medical, 2008.

Guimarães *et al*, *Terapêutica Medicamentosa e as Suas Bases Farmacológicas – Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*, 5ª edição, Porto Editora, 2006.

Hemeryck, A.; Belpaire, F., *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update*, *Current Drug Metabolism*, 2002, 3, 13-37 13

Herrlin, K.; Yasui-Furukori, N.; Tybring, G.; Widén, J. *et al*, *Metabolism of citalopram enantiomers in CYP2C19/CYP2D6 phenotyped panels of healthy Swedes*, *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 56, 415–421.

Hu, X-Z.; Rush, J.; Charney, D.; Wilson, A. *et al*, *Association Between a Functional Serotonin Transporter Promoter Polymorphism and Citalopram Treatment in Adult Outpatients With Major Depression*, *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64(7):783-792.

Huang, S-M.; Goodsaid, F.; Rahman, A.; Frueh, F.; Lesko, L., *Application of Pharmacogenomics in Clinical Pharmacology, Toxicology Mechanisms and Methods*, 16: 89–99, 2006.

Huezo-Diaz, P.; Uher, R.; Smith, R.; Rietschel, M., et al, *Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene*, *The British Journal of Psychiatry*. 2009; 195: 30-38.

Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., *Prontuário terapêutico* – 9, Março de 2010, Ministério da Saúde.

Ingelman-Sundberg, M., *Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity*, *The Pharmacogenomics Journal* 2005; 5, 6–13.

Ingelman-Sundberg, M., *Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future*, *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Apr; 25(4):193-200.

Irons, J., *Fluvoxamine in the treatment of anxiety Disorders*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2005;1(4) 289–299.

Kato, M.; Fukuda, T.; Wakeno, M.; Okugawa, G. *et al*, *Effect of 5-HT1A gene polymorphisms on antidepressant response in major depressive disorder*. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009; 5;150B(1):115-23.

Kato, M.; Ikenaga, Y.; Wakeno, M.; Okugawa, G. *et al*, *Controlled clinical comparison of paroxetine and fluvoxamine considering the serotonin transporter promoter polymorphism*. *Int Clin Psychopharmacol*. 2005; 20(3):151-6.

Kato, M.; Wakeno, M.; Okugawa, G.; Fukuda, T. *et al*, *Antidepressant response and intolerance to SSRI is not influenced by G-protein beta3 subunit gene C825T polymorphism in Japanese major depressive patients*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 15;32(4):1041-4.

Kim, H.; Lim, S-W.; Kim S.; Kim, J-W. *et al*, *Monoamine Transporter Gene Polymorphisms and Antidepressant Response in Koreans With Late-Life Depression*, *JAMA*, 2006; Vol 296, No. 13.

Kirchheiner, J.; Nickchen, K.; Bauer, M.; Wong, M.; Licinio, J. *et al*, *Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response*, *Mol Psychiatry*. 2004; 9(5):442-73.

Kobayashi, K.; Ishizuka, T; Shimada, N.; Yoshimura, Y. *et al*, *Sertraline N-Demethylation Is Catalyzed by Multiple Isoforms of Human Cytochrome P-450 In Vitro*, *Drug Metabolism and Disposition*. 1999; Vol. 27, No. 7.

Kraft, J.; Peters, E.; Slager, S.; Jenkins, G. *et al*, *Analysis of association between the serotonin transporter and antidepressant response in a large clinical sample*. *Biol Psychiatry*. 2007; 15;61(6):734-42.

Kraft, J.; Slager, S.; McGrath, P.; Hamilton, S., *Sequence analysis of the serotonin transporter and associations with antidepressant response*. *Biol Psychiatry*. 2005; 1;58(5):374-81.

Laje, G.; McMahon, F., *The Pharmacogenetics of Major Depression: Past, Present, and Future*, *Biol Psychiatry*. 2007; 62:1205–1207.

Lee, B-H.; Kim, Y-K., *The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment*, *Psychiatry Investig*. 2010; 7:231-235,

Leon, J., *Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine for CNS Disorders*, *Neuropsychopharmacology Reviews*. 2009; 34, 159–172.

Lima, I.; Sougey, E.; Filho, H., *Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos*, *Rev. Psiq. Clín.* 2004; 31 (1);40-43.

Liu, Z-Q.; SHU, Y.; Huang, S-L., HE, N.; Zhou, H-H., *Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes*, *Acta Pharmacol Sin*. 2001; 22(1):85-90.

Lotrich, F.; Pollock, B., *Candidate genes for antidepressant response to selective serotonin reuptake inhibitors*, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2005; 1(1) 17–35.

Lotrich, F.; Pollock, B.; Ferrell, R., *Serotonin transporter promoter polymorphism in African Americans: allele frequencies and implications for treatment*, *Am J Pharmacogenomics*. 2003;3(2):145-7.

Lotrich, F; Pollock, B.; Kirshner, M.; Ferrell, R.; Reynolds III, C., *Serotonin transporter genotype interacts with paroxetine plasma levels to influence depression treatment response in geriatric patients*, J Psychiatry Neurosci. 2008; 33(2):123-30.

Maron, E.; Tammiste, A; Kallassalu, K.; Eller, T. *et al*, *Serotonin transporter promoter region polymorphisms do not influence treatment response to escitalopram in patients with major depression*. Eur Neuropsychopharmacol. 2009; 19(6):451-6.

Matchar, D.; Thakur, M.; Grossman, I; Mccrory, D. *et al*, *Testing for Cytochrome P450 Polymorphisms in Adults With Non-Psychotic Depression Treated With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)*, Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007; (146):1-77.

Min, W.; Li, T.; Ma, X.; Li, Z. *et al* *Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response*. Psychopharmacology (Berl). 2009; 205(3):409-17.

Mrazek, D., *Psychiatric Pharmacogenomics*, Oxford University Press, New York, 2010.

Mrazek, D.; Rush, A.; Biernacka, J.; O'Kane, D. *et al*, *SLC6A4 variation and citalopram response*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2009 Apr 5;150B(3):341-51.

Mroziewicz, M.; Tyndale, R.; *Pharmacogenetics: A Tool for Identifying Genetic Factors in Drug Dependence and Response to Treatment*, Addict Sci Clin Pract. 2010; 5(2): 17–29.

Munafò, M.; Durrant, C.; Lewis, G.; Flint, J., *Gene environment interactions at the serotonin transporter locus*, Biol Psychiatry. 2009; 65:211–219.

Murata, Y.; Kobayashi, D.; Imuta, N.; Haraguchi, K. *et al*, *Effects of the serotonin 1A, 2A, 2C, 3A, and 3B and serotonin transporter gene polymorphisms on the occurrence of paroxetine discontinuation syndrome*. J Clin Psychopharmacol. 2010; 30(1):11-7.

Murphy, G.; Kremer, C.; Rodrigues, H.; Schatzberg, A., *Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance*. Am J Psychiatry. 2003 Oct;160(10):1830-5.

Ng, C.; Castle, D., *Pharmacogenetics from ethno-cultural perspectives*, SL J Psychiatry. 2010; 1 (2):29-31.

Patten, S.; Williams, J.; Bulloch, A., *Reciprocal Effects of Social Support in Major Depression Epidemiology, Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2010; 6, 126-131.

Perlis, R.; Mischoulon, D.; Smoller, J.; Wan, Y. *et al*, *Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment*. *Biol Psychiatry*. 2003; 1;54(9):879-83.

Putzhammer, A.; Schoeler, A.; Rohrmeier, T.; Sand, P. *et al*, *Evidence of a role for the 5-HTTLPR genotype in the modulation of motor response to antidepressant treatment*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 178(2-3):303-8.

Rasmussen-Torvik, L.; McAlpine, D., *Genetic screening for SSRI drug response among those with major depression: great promise and unseen perils*. *Depress Anxiety*. 2007; 24(5):350-7.

Rihmer, Z.; Gonda, X., *Antidepressant-resistant depression and antidepressant-associated suicidal behaviour: the role of underlying bipolarity*, *Depress Res Treat*. 2011; 906462. Epub 2011 Apr 3.

Rot, M., Mathew, S., Charney, D., *Neurobiological mechanisms in major depressive disorder*, *CMAJ*. 2009; February 3, 180(3).

Sallee, F.; DeVane, C.; Ferrell, R., *Fluoxetine-related death in a child with cytochrome P-450 2D6 genetic deficiency*, *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2000; 10(1):27-34.

Sanders, A., Duan, J.; Gejman, P.; *DNA variation and psychopharmacology of the human serotonin receptor 1B (HTR1B) gene*. *Pharmacogenomics*. 2002; 3(6):745-62.

Sarosi, A., *Neurocognition and psychogenetic vulnerability in depression*, *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2011. XII . évf. 1. Szám.

Serretti, A.; Cusin, C.; Rausch, J.; Bondy, B.; Smeraldi, E., *Pooling pharmacogenetic studies on the serotonin transporter: a mega-analysis*. *Psychiatry Res*. 2006; 29;145(1):61-5.

Serretti, A.; Kato, M; De Ronchi, D.; Kinoshita, T., *Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients*. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(3):247-57.

Shah, N.; Eisner, T.; Farrell, M.; Raeder, C., *An Overview of SSRIs for the Treatment of Depression*, *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin*, July/August 1999.

Siest, G.; Marteau, J.; Visvikis-Siest, J., *Personalized therapy and Pharmacogenomics: future perspective*, Pharmacogenomics. 2009; 10(6), 927-930.

Sim, S.; Risinger, C.; Dahl, M.; Aklillu, E.; Christensen, M.; Bertilsson, L.; Ingelman-Sundberg, M., *A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants*, Clin Pharmacol Ther. 2006; 79(1):103-13.

Smeraldi, E.; Zanardi, R.; Benedetti, F.; Di Bella, D.; Perez, J.; Catalano, M., *Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine*. Mol Psychiatry. 1998 Nov;3(6):508-11.

Smits, K.; Smits, L.; Peeters, F.; Schouten, J. *et al*, *Serotonin transporter polymorphisms and the occurrence of adverse events during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors*. Int Clin Psychopharmacol. 2007a; 22(3):137-43.

Smits, K.; Smits, L.; Peeters, F.; Schouten, J. *et al*, *The influence of 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene on treatment effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depressive patients*. Psychiatr Genet. 2008; 18(4):184-90.

Smits, K.; Smits, L.; Schouten, J.; Peeters, F.; Prins, M., *Does pretreatment testing for serotonin transporter polymorphisms lead to earlier effects of drug treatment in patients with major depression? A decision-analytic model*. Clin Ther. 2007b; 29(4):691-702.

Smits, K.; Smits, L.; Schouten, J.; Stelma, F. *et al*, *Influence of SERTPR and STin2 in the serotonin transporter gene on the effect of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a systematic review*, Molecular Psychiatry. 2004; 9, 433-441.

Spina, E.; Santoro, V.; D'Arrigo, C., *Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update*, Clin Ther. 2008; 30(7):1206-27.

Stahl, S., *Personalized Medicine, Pharmacogenomics, and the Practice of Psychiatry: On the Threshold of Predictive Therapeutics in Psychopharmacology?*, CNS Spectr. 2008; Vol 13, No 2.

Surtees, P.; Wainwright, N.; Willis-Owen, S.; Luben, R. *et al*, *Social adversity, the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism and major depressive disorder*. Biol Psychiatry. 2006; 1;59(3):224-9.

Suzuki, Y.; Sugai, T.; Fukui, N.; Watanabe, J. *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.

Takahashi, H.; Yoshida, K.; Ito, K.; Sato, K. *et al*, *No association between the serotonergic polymorphisms and incidence of nausea induced by fluvoxamine treatment*. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2002; 12(5):477-81.

Tanaka, M.; Kobayashi, D.; Murakami, Y.; Ozaki, N.; *et al*, *Genetic polymorphisms in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene and paroxetine-induced nausea*. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Mar;11(2):261-7.

Tomlinson, M.; Rudan, I.; Saxena, S.; Swartz, L. *et al*, *Setting priorities for global mental health research*, *Bull World Health Organ*. 2009; 87:438–446.

Trivedi, M.; Rush, A.; Wisniewski, S.; Nierenberg, A. *et al*, *Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice*, *Am J Psychiatry*. 2006; 163:28–40.

Tsai, S-J.; Hong, C-J.; Liou, Y-J., *Effects of BDNF Polymorphisms on Antidepressant Action*, *Psychiatry Investig*. 2010; 7(4):236-42.

Uher, R.; McGuffin, P., *The moderation by the serotonin transporter gene of environmental adversity in the etiology of depression: 2009 update*, *Molecular Psychiatry*. 2010; 15, 18–22.

Villafuerte, S.; Vallabhaneni, K.; Śliwerska, E.; McMahon F. *et al*, *SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A*, *Psychiatr Genet*. 2009 December; 19(6): 281–291.

Wong, M.; Licínio, J., *Pharmacogenomics: The Search for Individualized Therapies*, Wiley-V Verlag GmbH, 2002.

World Health Organization (WHO), *Prevention of Mental Disorders - Effective Interventions and Policy Options*, Geneva, 2004.

Xie, H.; Kim, R.; Wood, A.; Stein, C., *Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response*, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001; 41:815-50.

Xie, H-G.; Prasad, H.; Kim, R.; Stein, M., CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2002; 1257–1270.

Zhou, Q.; Yu, X.; Shu, C.; Cai, Y. *et al*, *Analysis of CYP3A4 genetic polymorphisms in Han Chinese*, *J Hum Genet*. 2011 Jun; 56(6):415-22.

Weizmann Institute of Science (WIS), *CYP2C19 gene*, The GeneCards Human Gene Database, última actualização: 9 Jun 2011a, consultado em 12 Julho de 2011, disponível em URL <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2C19&search=cyp2c19>.

Weizmann Institute of Science (WIS), *CYP1A2 gene*, The GeneCards Human Gene Database, última actualização: 9 Jun 2011b, consultado em 12 Julho de 2011, disponível em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP1A2&search=cyp1a2>.

Weizmann Institute of Science (WIS), *CYP2C9 gene*, The GeneCards Human Gene Database, última actualização: 9 Jun 2011c, consultado em 12 Julho de 2011, disponível em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CYP2C9&search=cyp2c9>.

Weizmann Institute of Science (WIS), *HTR3B gene*, The GeneCards Human Gene Database, última actualização: 9 Jun 2011d, consultado em 18 Setembro de 2011, disponível em <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HTR3B&search=htr3b>.

Anexos

Anexo 1 – Perfis farmacogenómicos contendo as variantes e as implicações clínicas dos doentes A, B, C, D e E .

Gene	Variante	Genótipo	Implicações clínicas
Doente A			
SLC6A4	rs4795541	longo/longo	Elevada actividade
SLC6A4	STin2	12-repeat	Boa resposta
SLC6A4	rs25531	*A/*A	Boa resposta
CYP2D6	-	*1/*2A	EM
CYP2C9	-	*2/*2	PM
CYP2C19	-	*1/*17	EM
CYP1A2	-	*1A/*1A	EM
Doente B			
SLC6A4	<i>indel</i> no promotor	longo/longo	Boa resposta
SLC6A4	rs4495541	*9/*9	Boa resposta
SLC6A4	rs25531	*A/*A	Boa resposta
HTR1A	rs6295	C/C	Boa resposta
CYP2D6	-	*4/*6	PM
CYP2C9	-	*1/*1	IM
CYP2C19	-	*2/*8	PM
Doente C			
CYP2D6	-	Não definido	PM
Doente D			
CYP2D6	-	*4/*4	PM
CYP2C9	-	*3/*6	PM
CYP2C19	-	*1/*1	EM
Doente E			
CYP2D6	-	*5/*5	PM
CYP2C19	-	*2/*2	PM

Anexo 2 – Polimorfismos existentes nos 16 alelos mais comuns do CYP2D6 e respectiva localização

CYP2D6 Allele	Enzyme Activity	5'UTR		Exon 1		Exon 2		Exon 3		Intron 3	Exon 4		Exon 5		Exon 6				Exon 9
		-1584	100	883	1023	1661	1707	1758	1846	1973	2539	2549	2613	2850	2935	2988	4180		
*1	Normal	C	C	G	C	G	C	T	G	G	G	A	A	A	C	A	A	G	G
*2A	Increased	G	C	G	C	C	C	T	G	G	A	A	A	A	T	A	A	G	C
*2B	Decreased	C	C	G	C	C	C	T	G	G	A	A	A	A	T	A	A	G	C
*2D	Decreased	C	C	G	C	G	C	T	G	G	A	A	A	A	T	A	A	G	C
*3	None	C	C	G	C	G	C	T	G	G	A	A	A	A	T	A	A	G	C
*4	None	C	T	G	C	C	C	T	G	A	G	A	A	A	C	A	A	G	C
*6	None	C	C	G	C	G	C	DELETION of T in Exon 3 at 1707 Frame Shift Left											
*7	None	C	C	G	C	G	C	T	G	G	G	A	A	A	C	C	C	G	G
*8	None	C	C	G	C	C	C	T	T	G	G	A	A	A	T	A	A	G	C
*9	Decreased	C	C	G	C	G	C	T	G	G	A	A	DelAAG	C	A	A	A	G	G
*10	Decreased	C	T	G	C	C	C	T	G	G	A	A	A	C	A	A	A	G	C
*11	None	C	C	C	C	C	C	T	G	G	A	A	A	T	A	A	A	G	C
*12	None	C	C	G	C	C	C	T	G	G	A	A	A	T	A	A	A	G	C
*15	None	C	C	INSERTION of T in Exon 1 at 138 Frame Shift to Right											A	A	A	C	
*17	Decreased	C	C	G	T	C	T	T	G	G	A	A	A	T	A	A	A	G	C
*41	Decreased	G	C	G	C	C	T	T	G	G	A	A	A	T	A	A	A	A	C