



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

LARISSA SOUSA SILVA BONASSER

IMPLICAÇÕES IDENTIFICADAS NAS VARIANTES GENÉTICAS DO *CYP2C19* E  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA

BRASÍLIA – DF, 2024



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LARISSA SOUSA SILVA BONASSER

IMPLICAÇÕES IDENTIFICADAS NAS VARIANTES GENÉTICAS DO *CYP2C19* E  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília

Orientadora: Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Coorientadora: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA-DF

2024

LARISSA SOUSA SILVA BONASSER

IMPLICAÇÕES IDENTIFICADAS NAS VARIANTES GENÉTICAS DO *CYP2C19* E  
TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da  
Universidade de Brasília

Aprovado (a) em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Universidade de Brasília

(Presidente)

---

Prof. Dr. Lincoln Agudo Oliveira Benito

CEUB

(Membro)

---

Profa. Dra. Mariana Fúrio Franco Bernardes

ICESP

(Membro)

---

Profa. Dra. Daniela Castilho Orsi

Universidade de Brasília

(Suplente)

*Dedico esse trabalho a todas as pessoas que algum dia se sentiram incapazes de realizar um sonho. Eu já estive muitas vezes nessa posição e hoje vejo que acreditar mais em mim me trouxe até aqui. Se você está na posição de não acreditar em si mesmo, de não achar que é possível e que é incapaz de realizar algo, espero que eu possa te inspirar de alguma forma.*

*Acredite, é possível.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço antes de tudo a Deus. Muitas vezes tive conversas com Ele pedindo direcionamento para me mostrar se eu realmente devia fazer a pós-graduação. Hoje vejo que sou muito abençoada e que muitas pessoas gostariam de estar no meu lugar e não podem. Então acredito demais que Deus abençoou minha decisão de iniciar esse processo, pois tudo aconteceu exatamente como deveria ter acontecido.

Em seguida agradeço ao meu esposo, Nászero, que sempre me apoiou desde o início, acreditou em mim, entendeu quando precisei sacrificar horas ou dias do nosso tempo juntos para me dedicar aos estudos e finalizar alguma tarefa do mestrado. Esse apoio é essencial, pois não é um projeto só meu, é dele também, já que ele deseja meu crescimento e desenvolvimento tanto quanto eu mesma. Agradeço também aos meus pais, Glória e Ivan, aos meus irmãos, Lorena e Júnior, e a todos que participaram de alguma forma desse processo, me apoiaram e se felicitaram com todas as minhas conquistas até aqui.

Também sou extremamente grata aos meus colegas da pós-graduação e do grupo de pesquisa de Patologia Molecular (PATOMOL) da Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde (FCTS), que tantas vezes me ajudaram, me orientaram e se alegraram com meus resultados. Entre eles, devo um agradecimento especial à Calliandra, que se mostrou totalmente engajada e disposta a me ajudar e a tirar todas as minhas dúvidas nesse processo tão complexo que é a elaboração de uma revisão sistemática.

Não posso deixar de agradecer também aos meus colegas de trabalho, que sempre me incentivaram e entenderam quando precisei me ausentar. Eles me inspiraram muito, e estar no mesmo ambiente que eles me estimula a crescer cada dia mais.

Agradeço também à minha orientadora, Profa. Dra. Lívia, por me proporcionar essa oportunidade e por me receber de braços abertos para esse desafio. Agradeço à minha coorientadora, Profa. Dra. Izabel, que me acolheu em nosso grupo de pesquisa, acreditou em mim desde o começo, me incentivou a superar minhas dificuldades e a vencer desafios dessa jornada. Acredite, esse apoio tornou tudo mais leve e prazeroso e suas orientações foram valiosas.

E por fim, agradeço ao Centro de Educação, Desenvolvimento e Inovação de Produtos para a Saúde (CEDIPS), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), a Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF), ao Conselho

Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Ministério da Saúde/Departamento de Ciência e Tecnologia (MS/Decit), por financiarem essa pesquisa e proporcionarem todos os recursos que precisamos ao longo do caminho.

*“A ciência e a vida cotidiana não podem e não devem ser separadas.”*

*Rosalind Franklin*

## RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo e tem uma etiologia multifatorial. A enzima *CYP2C19*, envolvida na metabolização de certos antidepressivos, pode influenciar a resposta ao tratamento. Seguindo o protocolo PRISMA e a estratégia PECOS, esta revisão sistemática avaliou a variação nas frequências das variantes genéticas comuns do gene *CYP2C19* em populações com TDM, examinando seu impacto nas características clínicas e na resposta ao tratamento. Foram realizadas buscas abrangentes em cinco bases de dados, identificando 240 artigos, dos quais apenas nove atenderam aos critérios de inclusão na última década. Com exceção de um estudo que atingiu 74,28% dos itens do STROPS, o restante atendeu a pelo menos 75% dos itens das diretrizes GRIPS e STROPS para avaliação da qualidade e risco de viés. O alelo \*1 do gene *CYP2C19*, o genótipo \*1/\*1 e o fenótipo NM, considerados como referências, foram geralmente mais frequentes. As frequências de outros polimorfismos do *CYP2C19* exibem variabilidade significativa entre diferentes populações. Alguns estudos associaram variantes ao desenvolvimento de TDM, história mais longa de depressão, episódios depressivos prolongados e gravidade dos sintomas, enquanto outros não relataram tal associação. Algumas pesquisas observaram os efeitos das variantes na metabolização do escitalopram e do citalopram, mas não de outros medicamentos, como sertralina, venlafaxina e bupropiona. No que diz respeito à resposta ao tratamento, os resultados entre os estudos revisados foram mais similares, onde, em geral, todos os grupos de fenótipos apresentaram melhora ao longo do tratamento, embora o fenótipo SM tenha apresentado uma redução menos pronunciada em comparação ao fenótipo NM. Quanto à tolerabilidade do tratamento, determinada pela ocorrência de efeitos colaterais e reações adversas, em geral, os pacientes com TDM com o fenótipo SM apresentaram mais reações adversas e efeitos colaterais do que os pacientes com o fenótipo NM. Contudo, um estudo observou uma melhora mais pronunciada na função sexual no grupo SM, enquanto outro não encontrou diferenças entre os grupos de fenótipo. Em geral, a genotipagem para polimorfismos do gene *CYP2C19* possui um potencial significativo para personalizar o tratamento do TDM, uma vez que este gene desempenha um papel crucial no metabolismo de vários antidepressivos amplamente utilizados. Porém, apesar de alguns resultados comuns, as divergências entre os estudos destacam a necessidade de mais pesquisas para esclarecer o papel desses polimorfismos no TDM e para aperfeiçoar as estratégias de tratamento.

**Palavras-chave:** *CYP2C19*; Transtorno Depressivo Maior; Polimorfismo Genético.

## ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) affects over 300 million people globally and has a multifactorial etiology. The *CYP2C19* enzyme, involved in metabolizing certain antidepressants, can influence treatment response. Following the PRISMA protocol and PECOS strategy, this systematic review assessed the variation in common *CYP2C19* gene variants' frequencies across populations with MDD, evaluating their impact on clinical characteristics and treatment response. Comprehensive searches were carried out five databases, identifying 240 articles, of which only nine met the inclusion criteria within the last decade. Except for one study that achieved 74.28% of STROPS items, the rest met at least 75% of GRIPS and STROPS guidelines for quality and bias risk assessment. The *CYP2C19*'s \*1 allele, the \*1/\*1 genotype, and the NM phenotype, considered as references, were generally more frequent. Other *CYP2C19* polymorphism's frequencies exhibit significant variability across different populations. Some studies associated variants with MDD development, a more extended history of depression, prolonged depressive episodes, and symptom severity, while others reported no such association. Some studies confirmed variants' effects on escitalopram and citalopram metabolism but not that of other drugs, such as sertraline, venlafaxine, and bupropion. Regarding treatment response, the reviewed studies presented broadly consistent findings, with all phenotype groups generally showing improvement over the course of treatment. However, the SM phenotype demonstrated a less pronounced reduction in symptoms compared to the NM phenotype. In terms of treatment tolerability, assessed by the occurrence of side effects and adverse reactions, patients with MDD and the SM phenotype typically experienced a higher incidence of adverse effects compared to those with the NM phenotype. Notably, one study reported a more significant improvement in sexual function within the SM group, while another found no differences between the phenotype groups. Overall, genotyping for *CYP2C19* gene polymorphisms offers substantial potential for tailoring MDD treatment, given the gene's critical role in the metabolism of several widely used antidepressants. Nevertheless, despite some overlapping findings, discrepancies across studies highlight the need for further research to elucidate the influence of these polymorphisms on MDD and to refine treatment strategies accordingly.

**Keywords:** *CYP2C19*; Depressive Disorder, Major; Polymorphism, Genetic.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1** - Fluxograma descrevendo os passos adotados na seleção dos artigos.

**Figura 2** - Distribuição dos artigos publicados na última década sobre os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19*, em populações com transtorno depressivo maior, por continente.

**Figura 3** - Frequência genotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

**Figura 4** - Frequência dos alelos dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

**Figura 5** - Frequência fenotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Polimorfismos mais estudados do gene *CYP2C19* com seus identificadores de alelos estrela, descrição do haplótipo e a atividade enzimática associada ao seu produto.

**Tabela 2** - Fenótipos de haplótipos mais estudados do gene *CYP2C19* e sua descrição de variantes genéticas a nível de gene, padrão de haplótipo e combinação de alelos estrela.

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

**Tabela 4** - Frequência de genótipos e alelos dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações estudadas com transtorno depressivo maior.

**Tabela 5** - Frequência fenotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações estudadas com transtorno depressivo maior.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARI	Aripiprazol
BDI-IA	<i>21-item revised Beck Depression Inventory</i>
CES-D	<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CGI-E	<i>Clinical Global Impression-Efficacy</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CIT	Citalopram
CNV	<i>Copy number variant</i>
CS	Controles saudáveis
CYP	Citocromo P450
<i>CYP1A1</i>	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1</i>
<i>CYP1A2</i>	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2</i>
<i>CYP2B6</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily B Member 6</i>
<i>CYP2C8</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9</i>
<i>CYP2C18</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 18</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6</i>
<i>CYP3A4</i>	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>
DCIT	Desmetilcitalopram
DSERT	Desmetilsertralina
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição
DSM-V	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição
EM	<i>Extensive metabolizer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FM	<i>Fast metabolizer</i>
GRIPS	<i>Genetic Risk Prediction Studies</i>
GSRD	<i>Group for the Study of Resistant Depression</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HAM-A	<i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i>
HAM-D/HDRS	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
IM	<i>Intermediate metabolizer</i>
InDels	<i>Insertion/Deletion</i>

ISRSs	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
MADRS	<i>Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale</i>
MAF	<i>Minor allele frequency</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MR	<i>Metabolic ratio</i>
METADAP	<i>Do Antidepressants Induce Metabolic Syndromes METADAP Study</i>
NM	<i>Normal metabolizer</i>
ODV	O-desmetilvenlafaxina
OR	<i>Odds ratio</i>
PECOS	<i>Population, Exposure, Comparison, Outcome, and Study type</i>
PharmVar	<i>Pharmacogene Variation Consortium</i>
PM	<i>Poor metabolizer</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QCRI	<i>Qatar Computing Research Institute</i>
RM	<i>Rapid metabolizes</i>
SCID-I	<i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders</i>
SM	<i>Small metabolizer</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
STAR*D	<i>Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression</i>
SERT	Sertralina
STROPS	<i>STrengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies</i>
TB	Transtorno bipolar
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TSES	<i>Toronto Side-Effects Scale</i>
UM	<i>Ultra-fast metabolizer</i>
UKU	<i>Side-Effect Rating Scale</i>
VEN	Venlafaxina
Wt	<i>Wild type</i>

## APRESENTAÇÃO

Desde o ensino médio eu sempre soube que queria ser pesquisadora, embora não tivesse maturidade para entender exatamente como fazer isso e qual área seguir. Não foi à toa que tomei essa decisão durante uma aula de Biologia, quando o professor explicava o procedimento de fertilização *in vitro* que realizava no gado em sua fazenda. A partir dali, tive a certeza de que queria ser bióloga. E assim eu fiz. Prestei o vestibular no Centro Universitário de Brasília (CEUB), passei e comecei a faculdade de Biologia. Ao término do curso, no ano de 2006, ainda tinha o sonho de ser pesquisadora, mas outras prioridades, como, por exemplo, a necessidade de trabalhar em período integral para complementar a renda da família, me afastaram por muitos anos desse objetivo.

Dezesseis anos após minha formatura, estava muito desmotivada no emprego como secretária em uma grande construtora de Brasília, no Distrito Federal (DF). Comecei a pensar na possibilidade de fazer uma transição de carreira e, enfim, exercer minha profissão. Fiz diversos cursos na área de saúde, pois já tinha clareza que queria trabalhar nessa área. Um ano após o primeiro curso, em 2018, surgiu a oportunidade de trabalhar em um laboratório de genética, onde estou até hoje. Assim que comecei nesse emprego já me matriculei também na Especialização em Análises Clínicas na Universidade de Brasília (UnB), na FCTS - Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde. Foi lá que conheci a professora Dra. Izabel, que ministrou duas disciplinas da especialização.

No mesmo em ano que finalizei a especialização, tentei dois processos seletivos de pós-graduação, mas não tive sucesso. Entre essas tentativas, entrei em contato com a Profa. Dra. Izabel e conheci alguns projetos dela na área de Patologia Molecular. Começamos a conversar sobre as possibilidades de eu ingressar no mestrado para realizar uma pesquisa na FCTS - Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde, onde a Profa. Dra. Livia também é docente. Fiz algumas disciplinas como aluna especial e em seguida surgiu uma oportunidade de ingressar no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCS), do *campus* Darci Ribeiro. A Profa. Dra. Livia abriria uma vaga no programa para orientar um aluno de mestrado. Então, no início do ano de 2023, fiz meu terceiro processo seletivo e, enfim, consegui a aprovação.

Por fim, aqui estou eu, finalizando o mestrado a aproveitando essa oportunidade única que tive com as Profas. Dra. Livia e Dra. Izabel.

## PREFÁCIO

Sou uma bióloga com interesse especial pela área da saúde, principalmente nos campos de Genética Humana, Genômica, Biologia Molecular e Patologia Molecular. Desde a época da faculdade eu me interessava muito pela área de Genética, e tinha muita curiosidade em entender como alterações no DNA poderiam influenciar diversos fenótipos. Antes de entrar no mestrado, tive a oportunidade de trabalhar com pesquisa e desenvolvimento de testes genéticos direto ao consumidor, atividades que realizo até hoje, e por isso tenho bastante contato com os polimorfismos genéticos. Isso só confirmou meu interesse e aumentou ainda mais minha curiosidade. Nessa trajetória fascinante da pesquisa, já no mestrado, comecei a estudar sobre o transtorno depressivo maior (TDM) e variantes genéticas associadas ao transtorno. Durante o processo pensei: “Como entender melhor o assunto e me munir de informações atuais para definir meus próximos passos?” Ora, não há forma melhor do que elaborar uma revisão sistemática. Foi aí que decidi fazer a revisão. Esse processo foi extremamente enriquecedor e norteou toda a minha pesquisa, tanto do mestrado, como o projeto de doutorado. O resultado foi esse trabalho que você, leitor, terá acesso daqui em diante, com resultados atualizados acerca do tema.

Esta dissertação é apresentada no formato de capítulos. O foco central foi esclarecer as frequências dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em pessoas com TDM, e em seguida, verificar como esses polimorfismos podem influenciar as características clínicas do transtorno e a resposta ao tratamento em pacientes com o referido transtorno.

Inicialmente, a introdução traz uma contextualização sobre o transtorno depressivo maior (TDM), compilando informações como etiologia, sintomas, epidemiologia e tratamentos disponíveis. Em seguida, são esclarecidos conceitos sobre o citocromo P450 (CYP), o gene *CYP2C19*, as variantes do gene em questão e os perfis de metabolização (fenótipos) de acordo com as combinações das variantes (haplótipos).

A seção de métodos mostra como a busca dos artigos foi estruturada, quais foram as bases de dados pesquisadas, os critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos, como os revisores fizeram a seleção dos artigos, e como foram avaliados o risco de viés e a qualidade dos estudos escolhidos.

Os resultados foram organizados em capítulos, onde, em cada um deles, além dos resultados encontrados, também foi elaborada uma discussão, comparando os desfechos

encontrados com a literatura disponível sobre o tema. Ao final de cada capítulo, pode ser encontrada uma conclusão sobre cada tópico. No primeiro capítulo, foram organizadas informações da quantidade total de artigos selecionados para a revisão e as características dos estudos incluídos, bem como continente onde o estudo foi realizado, características demográficas dos participantes dos estudos e dados coletados em cada artigo. O segundo capítulo traz a frequência dos polimorfismos do gene *CYP2C19* em cada estudo de acordo com os continentes. O terceiro mostra como as variantes podem estar relacionadas com as características clínicas do transtorno depressivo maior (TDM). O quarto esclarece como essas variantes podem influenciar a resposta ao tratamento em pessoas com transtorno depressivo maior. Por fim, o quinto capítulo traz informações sobre o risco de viés e a qualidade de cada estudo selecionado.

Por último, o trabalho traz as considerações finais, onde são relatadas as conclusões gerais da revisão e as perspectivas futuras sobre o tema. Espero que esse estudo contribua muito para pesquisas futuras e que a leitura dessa dissertação seja agradável e interessante para todos os leitores.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2 MÉTODOS</b> .....	21
2.1 Estratégia de Busca e Critérios de Seleção .....	21
2.2 Seleção de Estudos e Extração de Dados .....	22
2.3 Risco de Viés e Avaliação da Qualidade em Cada Estudo .....	22
<b>3 RESULTADOS</b> .....	23
3.1 Busca, Seleção e Características Gerais dos Estudos Seleccionados.....	23
3.2 Frequências Alélica, Genotípica e Fenotípica das Variantes Estrela do gene <i>CYP2C19</i> .....	33
3.3 Polimorfismos do gene <i>CYP2C19</i> e Características Clínicas do TDM.....	41
3.4 Polimorfismos do gene <i>CYP2C19</i> , Resposta e Tolerância ao Tratamento .....	44
3.5 Risco de Viés e Avaliação da Qualidade dos Artigos Seleccionados .....	48
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	49
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	51
<b>APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO</b> .....	60
<b>APÊNDICE B – AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ GRIPS ADAPTADA.</b> .....	66
<b>APÊNDICE C - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ STROPS ADAPTADA.</b> .....	71

## 1 INTRODUÇÃO

O termo depressão geralmente se refere a qualquer transtorno depressivo. No entanto, de acordo com o DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição), esses transtornos são divididos em transtorno depressivo maior (TDM, também conhecido como depressão maior), transtorno depressivo persistente, transtorno disruptivo da desregulação do humor, entre outros [1–3]. Em 2021, estimou-se que ocorreram 332 milhões de casos de transtornos depressivos no mundo, com maior prevalência entre pessoas do sexo biológico feminino, nas faixas etárias de 15 a 19 e 60 a 64 anos [4].

A etiologia do TDM é considerada multifatorial, incluindo fatores biológicos, genéticos, ambientais e psicossociais [5]. O DSM-V define a depressão como a presença de pelo menos 5 (cinco) sintomas que persistem por pelo menos 2 (duas) semanas, sendo um deles humor deprimido ou perda de interesse ou prazer. Os sintomas incluem humor deprimido na maior parte do dia, interesse ou prazer reduzido na maior parte do dia, perda ou ganho de peso, diminuição ou aumento do apetite, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, fadiga ou perda de energia, capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, pensamentos recorrentes de morte e ideação suicida [2,5,6].

As terapias recomendadas para a depressão podem incluir intervenções psicológicas e psicossociais, atividades físicas, tratamentos farmacológicos, entre outros [6]. Em termos de tratamento farmacológico, os antidepressivos são considerados o tratamento de primeira linha para depressão moderada a grave. No entanto, há uma variabilidade individual considerável na resposta ao tratamento, a qual pode estar relacionada a diversos fatores, como interações medicamentosas, subtipos de depressão, comorbidades, tabagismo e variações genéticas, especialmente aquelas encontradas em genes responsáveis pela metabolização de medicamentos [7]. Aproximadamente 15 a 30% da variabilidade na resposta ao tratamento pode ser atribuída a variantes genéticas que afetam a absorção, o metabolismo, o transporte e o mecanismo de ação dos medicamentos [8].

As proteínas do citocromo P450 humano (P450s ou CYPs) são uma grande superfamília de enzimas ligadas à membrana que contêm heme como cofator. Cada uma é codificada por um gene *CYP* diferente, e essas enzimas estão envolvidas em mais de 90% das reações enzimáticas relatadas, catalisando a transformação oxidativa de uma ampla gama de

substratos orgânicos. Suas funções são essenciais na desintoxicação de xenobióticos (como medicamentos) e substratos endógenos, no metabolismo celular e na homeostase [9–11]. Entre os genes do citocromo P450, 6 (seis) deles, das famílias CYP1, 2 e 3, codificam enzimas responsáveis pelo metabolismo de cerca de 90% dos medicamentos clínicos [10,12,13]. Esses genes são o *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6* e *CYP3A4* [13], que podem influenciar as respostas aos medicamentos, afetando a ação farmacológica, a segurança e a biodisponibilidade dos fármacos. Polimorfismos genéticos e alterações epigenéticas nos genes *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP3A4* e *CYP2C19* influenciam significativamente a metabolização de antidepressivos e antipsicóticos, e podem ser responsáveis por variações interétnicas e interindividuais na eficácia terapêutica dos medicamentos [10,11,14].

O gene *CYP2C19* contém 9 (nove) exons, que codificam uma proteína com 490 aminoácidos. Este gene está localizado no cromossomo 10q23.33, junto com outros membros da família *CYP2C*, incluindo *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* e *CYP2C19*. A enzima *CYP2C19* ajuda a metabolizar uma variedade de medicamentos clinicamente utilizados, conforme amplamente relatado na literatura [15–18], incluindo aproximadamente 15,5% dos medicamentos psiquiátricos aprovados pela FDA (*Food and Drug Administration*) e prescritos rotineiramente, como citalopram e sertralina, bem como substâncias endógenas, como melatonina e progesterona [8,18]. A classificação funcional da enzima divide os pessoas em 5 (cinco) categorias: metabolizadores pobres (PM, *poor metabolizers*), intermediários (IM, *intermediate metabolizers*), normais (NM, *normal metabolizers*), rápidos (RM, *rapid metabolizers*) e ultrarrápidos (UM, *ultra-fast metabolizers*) [18].

O gene *CYP2C19* é altamente polimórfico, exibindo múltiplas variações genéticas que resultam em diferentes graus de atividade enzimática, incluindo ausência completa, aumento ou diminuição da atividade [13]. As variações genéticas nos genes de metabolização de medicamentos e transportadores são tipicamente relatadas como haplótipos, ou seja, combinações de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*), inserções/deleções (InDels, *Insertion/Deletion*), variantes do número de cópias (CNVs, *copy number variants*) ou outras variantes de sequência [19,20].

O gene *CYP2C19* possui mais de 35 haplótipos funcionais, frequentemente chamados de “alelos estrela (\*)” (“*star alleles*”) para fins de interpretação. A nomenclatura de “alelo estrela” padroniza as anotações de polimorfismos genéticos (marcadores farmacogenômicos)

atribuindo um identificador único de alelo estrela aos haplótipos farmacogenéticos conhecidos ou padrões de haplótipos a nível genético, geralmente associados aos níveis de atividade proteica [16,19,20]. Como resultado, a compreensão da combinação dentro de um haplótipo específico e do conteúdo diploide de uma pessoa ajuda a simplificar a pesquisa sobre metabolização de medicamentos, resposta ao tratamento e reações adversas [16,19,20]. A Tabela 1 descreve os polimorfismos mais estudados do gene *CYP2C19* e seus respectivos identificadores de alelo estrela. Em contraste, a Tabela 2 apresenta os fenótipos relativos aos haplótipos da Tabela 1 e sua descrição de variação genética a nível de gene.

**Tabela 1** - Polimorfismos mais estudados do gene *CYP2C19* com seus identificadores de alelos estrela, descrição do haplótipo e a atividade enzimática associada ao seu produto [21–28].

ID do SNP de referência (rsID)	Identificador do alelo estrela	Descrição do haplótipo	Base de referência	Base alternativa	Localização/ tipo de mutação	Atividade enzimática	Consequência da variação
Tipo selvagem referência (wt; *1)	<b>1*</b>	Tipo selvagem, alelo G no rs4244285, alelo G no rs4986893 e alelo C no rs12248560	G/C	-	-	Normal	-
rs4244285 (c.681G>A, p.Pro227Pro; *2; m1)	<b>2*</b>	681G>A, alelo A no rs4244285 e alelo G no rs4986893 (exon 5)	G	A	Mutação do sítio de splicing	Inativa	Perda de função
rs4986893 (c.636G>A; *3; m2)	<b>3*</b>	636G>A, alelo G no rs4244285 e alelo A no rs4986893 (exon 4)	G	A	W212X	Inativa	Perda de função
rs12248560 (c.-806C>T; *17)	<b>17*</b>	-806C>T, alelo T no rs12248560	C	T	SNP na região promotora	Aumentada	Ganho de função

Nota: \*1 é um alelo de função normal. SNP - *Single nucleotide polymorphism*; G - guanina, C - citosina, A - adenina, T - timina, wt - tipo selvagem, m1 - *CYP2C19*\*2, m2 - *CYP2C19*\*3, Pro - prolina, W - triptofano, X - terminação, p. - proteína, c. - sequência de DNA codificante.

**Tabela 2** - Fenótipos de haplótipos mais estudados do gene *CYP2C19* e sua descrição de variantes genéticas a nível de gene, padrão de haplótipo e combinação de alelos estrela [26,29].

Fenótipo do haplótipo	Descrição do genótipo	Genótipo			Combinação de alelos estrela*
		rs4244285	rs4986893	rs12248560	
Metabolismo normal (NM)/ Metabolismo extensivo (EM)	Alelos sem alteração funcional	GG	GG	CC	*1/*1
Metabolismo intermediário (IM)	1 alelo não funcional	GA	GG	CC	*1/*2
Metabolismo pobre (PM)	2 alelos não funcionais	AA	GG	CC	*2/*2
Metabolismo intermediário (IM)	1 alelo não funcional	GG	GA	CC	*1/*3
Metabolismo pobre (PM)	2 alelos não funcionais	GG	AA	CC	*3/*3
Metabolismo pobre (PM)	2 alelos não funcionais	GA	GA	CC	*2/*3
Metabolismo rápido (RM)	1 alelo com função aumentada	GG	GG	CT	*1/*17
Metabolismo ultra-rápido (UM)	2 alelos com função aumentada	GG	GG	TT	*17/*17
Metabolismo intermediário (IM)	1 alelo não funcional	GA	GG	CT	*2/*17
Metabolismo intermediário (IM)	1 alelo não funcional	GG	GA	CT	*3/*17

Nota: \* Exceto para o genótipo \*1/\*1 de NM (metabolizadores normais), o fenótipo do haplótipo pode ter outras combinações de alelos estrela menos comuns que mantêm a descrição do genótipo/função. Por exemplo, o alelo \*4 (rs28399504) produz uma enzima inativa; portanto, os portadores apresentam fenótipo IM (metabolizadores intermediários) ou PM (metabolizadores pobres), dependendo de sua combinação alélica com outros polimorfismos. G - guanina, C - citosina, A - adenina e T - timina.

Muitos estudos têm buscado entender como os polimorfismos do gene *CYP2C19* afetam os resultados do tratamento, as reações adversas e sua frequência em diferentes populações, tentando identificar lacunas nesse entendimento [17,30–32]. Essas descobertas levaram ao catálogo de nomenclatura de alelos estrela (\*) do *Pharmacogene Variation Consortium* (PharmVar) para o gene *CYP2C19* humano polimórfico, e a um consenso revisado sobre testes farmacogenômicos e sua eficácia em psiquiatria, explicando como a variação genética do *CYP2C19* impacta o metabolismo de muitos medicamentos, e orientando a seleção de medicamentos e dosagem de vários antidepressivos e antipsicóticos comumente utilizados [16,18,33].

À luz da prevalência global do TDM, da variabilidade na resposta ao tratamento entre as pessoas e do papel da enzima *CYP2C19* no metabolismo de medicamentos antidepressivos, esta revisão sistemática teve como objetivo geral determinar a variação de frequência das variantes genéticas do *CYP2C19* em diferentes populações com transtorno depressivo maior,

e como objetivos específicos, entender como esses polimorfismos influenciam as características clínicas do TDM e a resposta aos antidepressivos.

## 2 MÉTODOS

### 2.1 Estratégia de Busca e Critérios de Seleção

A presente revisão sistemática seguiu as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrada no PROSPERO sob o número CRD42024525997. Os critérios de inclusão foram baseados na estratégia *Population, Exposure, Comparison, Outcome, and Study type* (PECOS), considerando (1) População: participantes de pesquisa humana com transtorno depressivo maior; (2) Exposição: variantes genéticas do *CYP2C19*; (3) Comparação: frequência genotípica das variantes do *CYP2C19*; (4) Desfecho: flutuação da frequência genotípica das variantes do *CYP2C19* em diferentes populações com transtorno depressivo maior; (5) Tipo de Estudo: observacional e intervencional.

Para isso, foram incluídos estudos observacionais ou intervencionais que apresentavam dados sobre as frequências genotípicas das variantes do *CYP2C19* em participantes de pesquisa humana com transtorno depressivo maior (TDM), e que descreviam seus métodos laboratoriais de acordo com os critérios de elegibilidade. No entanto, estudos com dados incompletos (incluindo dados estatísticos), revisões, meta-análises, resumos e estudos que não estavam em inglês, espanhol ou português foram excluídos.

Em março de 2024, foi realizada uma busca abrangente utilizando as bases de dados EMBASE, Web of Science, PubMed (MEDLINE), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o Portal de Periódicos CAPES/MEC. Inicialmente, nenhum filtro foi aplicado, incluindo o ano de publicação. No entanto, devido ao grande volume de publicações, o escopo foi posteriormente reduzido para artigos publicados na última década, a fim de selecionar artigos mais recentes. Os termos de busca utilizados foram “*CYP2C19* OR *CYP11C19*,” “Depressive Disorder, Major,” e “Polymorphism, Genetic OR variant,” conforme definido pelo vocabulário de *Medical Subject Headings* (MeSH). Esses termos foram combinados usando o operador booleano “AND” e organizados da seguinte forma: ((*CYP2C19* OR *CYP11C19*) AND (Depressive Disorder, Major) AND (Polymorphism, Genetic OR variant)).

## 2.2 Seleção de Estudos e Extração de Dados

Dois revisores (Larissa Sousa Silva Bonasser - LB e Callianda Maria de Souza Silva – CS, ambas membros do grupo de pesquisa de Patologia Molecular da Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB) colaboraram na seleção dos artigos em duas fases. Na primeira fase, cada revisor analisou independentemente o título e o resumo de cada artigo, verificando sua elegibilidade de acordo com a estratégia PECOS. A ferramenta *Rayyan*, desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI), auxiliou nesta análise inicial e ajudou a remover duplicatas. Na segunda fase, os mesmos dois revisores (LB e CS) também analisaram de forma independente o texto completo dos artigos pré-selecionados, aplicando de forma consistente os critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

Em ambas as fases, divergências ou dúvidas foram discutidas entre os dois revisores, e, se não fosse possível chegar a um acordo, um terceiro revisor (IS) foi consultado. Em seguida, os dois revisores (LB e CS) extraíram de forma independente os dados pré-definidos para uma planilha eletrônica usando o *Microsoft Office Excel*. Os dados extraídos incluíam: autor, título do estudo, objetivo, ano de publicação, país do estudo, instrumento diagnóstico para TDM, variantes estudadas, frequências de genótipo e fenótipo das variantes do *CYP2C19*, tamanho da amostra, se fazia parte de um ensaio ou banco de dados maior, metodologia laboratorial, principal resultado e valor de p.

## 2.3 Risco de Viés e Avaliação da Qualidade em Cada Estudo

Modelos de Risco Genético são tipicamente baseados no exame de variantes genéticas ou na análise de fatores de risco genéticos e ambientais para prever o risco de doenças, desfecho prognóstico, resposta ao tratamento ou danos relacionados ao tratamento [34]. Assim, inicialmente, dado o escopo da revisão sistemática, foram utilizados 20 (ou 26, considerando os subitens de 4 itens) dos 25 itens da diretriz *Genetic Risk Prediction Studies* (GRIPS), que avaliaram os métodos (7 itens mais 8 subitens), resultados (6 itens mais 2 subitens) e discussão (3 itens) do artigo, para avaliar o risco de viés nos estudos selecionados e verificar sua qualidade e completude [34]. Um artigo foi classificado como de boa qualidade se apresentasse pelo menos 75% (de 15 a 26 itens aplicáveis, dependendo do artigo, incluindo subitens) dos itens avaliados (Apêndice B).

No entanto, como muitos dos estudos observacionais e intervencionais selecionados eram estudos farmacogenéticos, os artigos também foram avaliados com base na diretriz

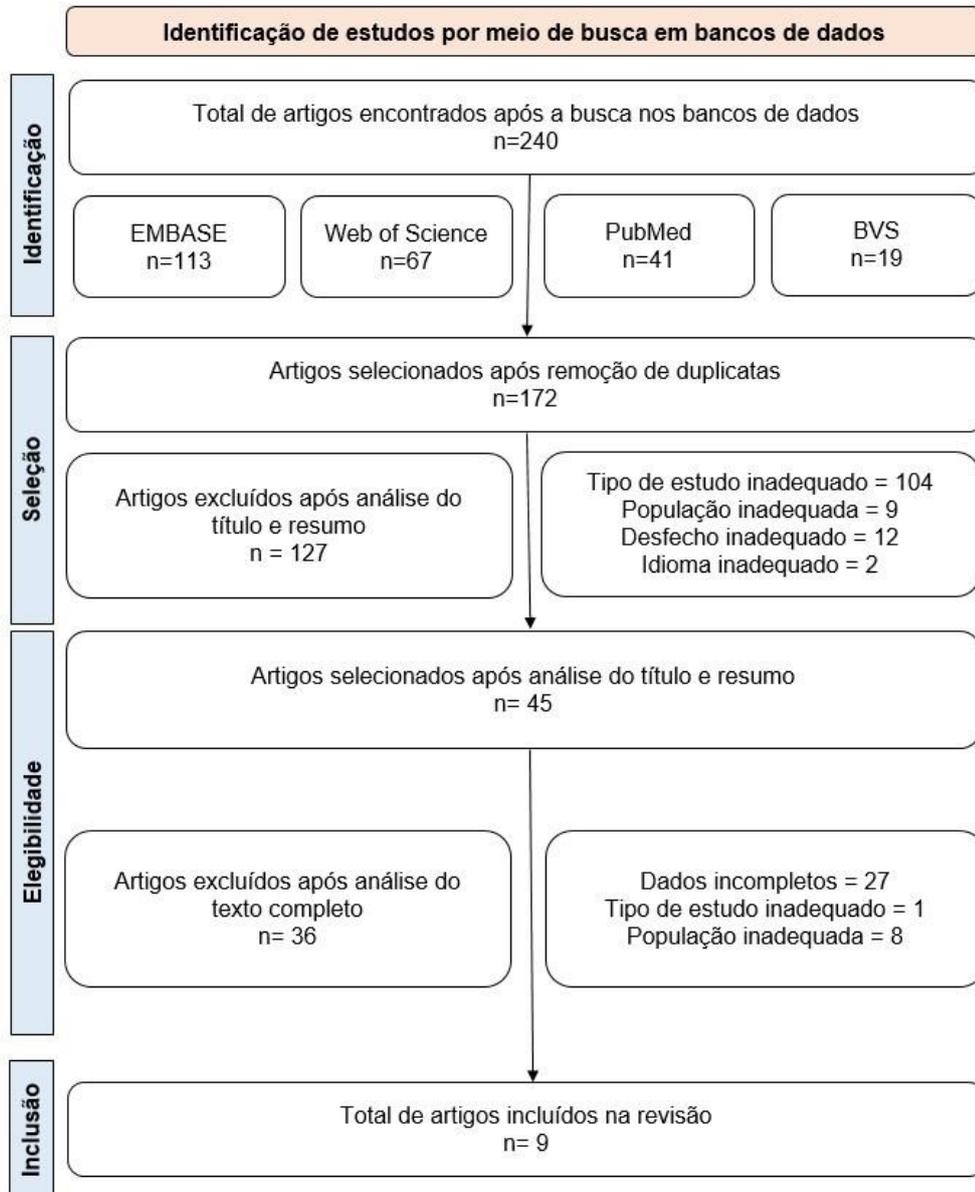
*Strengthening the Reporting of Pharmacogenetic Studies* (STROPS), que inclui 54 itens e seus subitens, desenvolvida para melhorar a transparência na apresentação de estudos farmacogenéticos e facilitar a realização de revisões sistemáticas e meta-análises de alta qualidade [35]. Esta análise considerou 49 itens (56 considerando os subitens de 2 itens) da STROPS que avaliam a metodologia do artigo (27 itens mais 6 subitens), resultados (12 itens mais 3 subitens), discussão (4 itens) e outras informações relevantes (4 itens), verificando sua presença ou ausência. Os artigos foram considerados de boa qualidade se cumprissem pelo menos 75% (de 35 a 56 itens aplicáveis, dependendo do artigo, incluindo subitens) desses itens (Apêndice C).

Para evitar complicações que poderiam afetar a análise do risco de viés, dois revisores (LB e CS) conduziram de forma independente ambas as avaliações para todos os artigos selecionados, e quaisquer discordâncias foram resolvidas após discussão com o terceiro revisor (IS). Itens não aplicáveis foram desconsiderados ao calcular o número total de itens da diretriz selecionados para cada artigo. A partir desse valor, o total de itens aplicáveis, incluindo subitens, foram subtraídos os critérios não atendidos para chegar à porcentagem final.

### **3 RESULTADOS**

#### **3.1 Busca, Seleção e Características Gerais dos Estudos Selecionados**

Inicialmente, 240 artigos foram identificados nas quatro bases de dados pesquisadas. Após a remoção de duplicatas, 172 estudos permaneceram para a análise de título e resumo, levando em consideração os aspectos definidos na estratégia PECOS. Desses, 45 artigos foram selecionados para revisão do texto completo. Finalmente, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, nove artigos foram incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1, Tabela 3). A escolha pelo período de publicação limitado à última década (2014-2024) favoreceu a seleção de informações mais recentes sobre o tema da pesquisa. Como os campos de farmacologia, triagem genética e modelagem gene-doença estão em constante atualização, essa abordagem oferece uma visão das publicações mais recentes. Os artigos excluídos e suas razões para exclusão estão descritos no Apêndice A.



**Figura 1** - Fluxograma descrevendo os passos adotados na seleção dos artigos.

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continua)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Uckun <i>et al</i> [36]	2015	The impact of <i>CYP2C19</i> polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder	Turquia	Determinar os polimorfismos genéticos do <i>CYP2C19</i> e avaliar seu impacto no metabolismo de CIT em uma amostra de população turca.	SCID-I	TDM = 50 (7 homens e 43 mulheres) CS = 209 (120 homens e 89 mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285) *17 (rs12248560)	<b>TDM</b> *1/*1 = 24 (48%) *1/*2 = 7 (14%) *2/*2 = 1 (2%) *1/*17 = 16 (32%) *2/*17 = 2 (4%) <b>CS</b> *1/*1 = 139 (66,5%) *1/*17 = 61 (29,2%) *17/*17 = 9 (4,3%)	<b>TDM</b> NM = 24 (48%) IM = 9 (18%) PM = 1 (2%) RM = 16 (32%) <b>CS</b> NM = 139 (66,5%) RM = 61 (29,2%) UM = 9 (4,3%)	PCR-RFLP	Não	O grupo *1/*1 (wt) e os outros subgrupos genotípicos não apresentaram diferenças significativas em relação à idade, dose de CIT e peso corporal. As concentrações médias plasmáticas de DCIT mostraram uma diferença pronunciada entre os grupos genotípicos *1/*1 e *1/*2+*2/*2. Os níveis médios de C/D (concentração corrigida pela dose) de DCIT plasmático também foram significativamente mais altos no grupo *1/*1 do que nos grupos *1/*2+*2/*2. Além disso, a razão metabólica média (MR: CIT-para-DCIT) também foi significativamente maior no grupo *1/*2 + *2/*2 do que no grupo *1/*1. Não foram encontradas diferenças entre os grupos *1/*1 e *1/*17+*2/*17 em relação a CIT e DCIT, MR e C/D das concentrações plasmáticas de DCIT. Da mesma forma, as concentrações plasmáticas de CIT não diferiram entre os portadores *1/*1 e *1/*2 + *2/*2. No entanto, as concentrações plasmáticas de DCIT e os valores de C/D foram significativamente maiores no grupo *1/*1 do que no grupo *1/*2 + *2/*2. O valor de MR foi significativamente maior no grupo *1/*2 + *2/*2 do que no grupo *1/*1.	*1/*1 vs. *1/*2+*2/*2 para concentração plasmática de DCIT: p < 0.05 *1/*2+*2/*2 vs *1/*1 para níveis de C/D de DCIT plasmático: p < 0.05 *1/*1 vs. *1/*2 + *2/*2 para MR, CIT/DCIT: p < 0.05
Yuce-Artun <i>et al</i> [37]	2016	Influence of <i>CYP2B6</i> and <i>CYP2C19</i> polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients	Turquia	Avaliar a influência dos polimorfismos <i>CYP2B6</i> *6 e *9 nas concentrações plasmáticas em estado estacionário de SERT e DSERT em pacientes com TDM recebendo tratamento com SERT e investigar os efeitos dos polimorfismos <i>CYP2C19</i> *2 e *17 entre o grupo de estudo.	SCID-I	TDM = 50 (15 homens e 35 mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285) *17 (rs12248560)	<b>TDM</b> *1*1 = 22 (44%) *1*2/ = 12 (24%) *2/*2 = 1 (2%) *1/*17 = 11 (22%) *2/*17 = 4 (8%)	<b>TDM</b> NM = 22 (44%) IM = 16 (32%) PM = 1 (2%) RM = 11 (22%)	PCR-RFLP	Não	As concentrações médias plasmáticas de SERT e DSERT, SERT normalizado (razão concentração/dose: concentração determinada dividida pela dose diária de SERT, ng/mL/mg), DSERT normalizado e os valores de DSERT/SERT não apresentaram diferenças significativas entre os quatro subgrupos genotípicos de <i>CYP2C19</i> .	-

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Montané <i>et al.</i> * [38]	2018	Impact of <i>CYP2D6</i> on venlafaxine metabolism in Trinidadian patients with major depressive disorder	Trinidad e Tobago	Avaliar o impacto das variantes <i>CYP2D6</i> e <i>CYP2C19</i> na VEN em estado estacionário em pacientes com TDM de ascendência indiana e africana de Trinidad e Tobago.	Critérios do DSM-IV e a pontuação da escala HAM-D17	TDM = 59 * (Afro-T = 20 e Indo-T = 39) (19 homens (33.3%) e 38 mulheres (66.7%))	*1 (wt) *2 (rs4244285) *3 (rs4986893) *4 (rs28399504) *17 (rs12248560)	TDM Afro-T *1/*1 = 8 (40%) *1/17 = 2 (10%) *1/*2 = 8 (40%) *2/*17 = 1 (5%) *2/*2 = 1 (5%) Indo-T *1/*1 = 7 (17,95%) *1/17 = 6 (15,38%) *1/*2 = 11 (28,21%) *1/*4 = 1 (2,56%) *2/*17 = 7 (17,95%) *2/*2 = 7 (17,95%)	TDM Afro-T NM = 8 (40%) IM = 9 (45%) PM = 1 (5%) RM = 2 (10%) Indo-T NM = *1/*1 = 7 (17,95%) IM = 18 (46,15%) PM = 8 (20,51%) RM = 6 (15,38%)	Ensaio TaqMan	Não	As variantes do <i>CYP2C19</i> não contribuíram para a razão metabólica VEN/ODV. Os portadores do fenótipo UM (*17/*17) apresentaram uma faixa e uma razão metabólica média de VEN/ODV semelhantes aos PMs que carregam dois alelos sem função (*2/*2).	-

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Hahn <i>et al</i> [25]	2021	Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population	Alemanha	Analisar as frequências dos polimorfismos genéticos <i>CYP2D6</i> e <i>CYP2C19</i> (e outros) em pacientes psiquiátricos com episódios depressivos internados na clínica Vitos Eichberg.	ICD-10: (F33.2, F33.3, F32.2, F34.1, and F33.1)	TDM = 108 (46 homens e 62 mulheres) (43% homens e 57% mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285) *3 (rs4986893) *4 (rs28399504) *17 (rs12248560)	*1/*17 (RM)= 32 (30%) *1/*1 (NM)= 35 (32%) *1/*2 (IM)= 16 (15%) *2/*2 (PM)= 2 (2%) *17/*17 (UM)= 10 (9%) *2/*17 (IM)= 13 (12%)	NM = 35 (32%) IM = 29 (27%) PM = 2 (2%) RM = 32 (30%) UM = 10 (9%) (31% heterozigoto = nova definição de metabolizador rápido)	Kit de teste genético da Humatrix AG (Pfungstadt, Alemanha)	Não	Os polimorfismos do <i>CYP2C19</i> estavam presentes em 73 (68,6%) pacientes. Quarenta e dois pacientes (38,9%) eram UMs e RMs com alto risco de não responder aos substratos do <i>CYP2C19</i> (por exemplo, CIT, ESC, alguns tricíclicos) na dosagem recomendada pelas informações do prescritor. Notavelmente, apenas 14 pacientes (13%) eram NMs para <i>CYP2C19</i> e NMs para <i>CYP2D6</i> .	UM= 9% (CI 0.3629–0.5551) RM= 31% (CI 0.2228–0.3972) NM= 32% (CI 0.232–0.408) IM= 27% (CI 0.1863–0.3537) PM= 2% (CI –0.0064–0.0464)

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Świechowski <i>et al</i> [39]	2021	The influence of <i>CYP2C19</i> *2 and <i>CYP3A5</i> *3 variants on the development of depression and effectiveness of therapy: A preliminary study	Polónia	Determinar a frequência dos alelos <i>CYP3A53</i> e <i>CYP2C192</i> em pacientes com TDM e controles saudáveis para identificar qualquer associação com o desenvolvimento e a progressão do TDM e a eficácia da farmacoterapia.	ICD-10 (F33.0-F33.8); HDRS	<b>TDM</b> = 103 (34 homens e 69 mulheres) (33% homens e 67% mulheres) <b>CS</b> = 93 (34homens e 59 mulheres) (37% homens e 63% mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285)	<b>TDM</b> *1/*1 (NM)=77 (74.8%) *1/*2 (IM)=23 (22.3%) *2/*2 (PM)=3 (2.9%) *1 =177 (85.9%) *2 =29 (14.1%) <b>CS</b> *1/*1 (NM)= 63 (67.7%) *1/*2 (IM)= 29 (31.2%) *2/*2 (PM)= 1 (1.1%) *1 =155 (83.3%) *2 = 31 (16.7%)	<b>TDM</b> NM= 77 (74.8%) IM= 23 (22.3%) PM= 3 (2.9%) <b>CS</b> NM= 63 (67.7%) IM= 29 (31.2%) PM= 1 (1.1%)	PCR-RFLP	Não	O polimorfismo *2 não demonstrou associação estatisticamente significativa com a idade de início do TDM nem com a gravidade dos seus sintomas antes da farmacoterapia, com base na pontuação do HDRS I. Além disso, embora a eficácia do tratamento, calculada como a mudança na pontuação de Hamilton (HDRS I - HDRS II), não tenha apresentado diferenças significativas com o polimorfismo *2 (p = 0,1904), o alelo *2 correlacionou-se significativamente com a melhoria da condição clínica após a farmacoterapia (HDRS I - HDRS II), já que os pacientes com pelo menos um alelo *2 alcançaram resultados de tratamento significativamente melhores (p = 0,0239).	<i>CYP2C19</i> *2 vs idade de início do TDM: p = 0.5067 <i>CYP2C19</i> *2 vs gravidade antes da farmacoterapia: p = 0.7180 <i>CYP2C19</i> *2 vs melhores resultados de tratamento: p = 0.0239 Pacientes com TDM vs frequências de genótipo e alelo em CS: p= 0.4771

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Joković <i>et al</i> [40]	2022	<i>CYP2C19</i> slow metabolizer phenotype is associated with lower antidepressant efficacy and tolerability	Sérvia	Determinar se o genótipo <i>CYP2C19</i> está associado a mudanças na eficácia e tolerabilidade dos antidepressivos em pacientes internados com TDM.	ICD-10; HDRS; Mini International Neuropsychiatric Interview 5.0.0; HDRS/HAMD; BDI-IA; TSES.	TDM = 102 (58 homens e 44 mulheres) (57% homens e 43% mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285) *17 (rs12248560)	*1/*1 (NM)=41 (40.20%) *2/*2 (PM)=2 (1.961%) *1/*2 (IM)=16 (15.69%) *2/*17 (IM)=6 (5.882%) *17/*17 (UM)=6 (5.882%) *1/*17 (RM)=31 (30.39%)	TDM NM = 41 (40.20%) IM = 22 (21.57%) PM = 2 (1.961%) UM = 6 (5.882%) RM = 31 (30.39%) IM&PM (SM) = 24 (23.53%) RM&UM (FM) = 37 (36.27%)	Ensaio de genotipagem de SNPs TaqMan (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA).	Não	Os SMs apresentaram uma redução menos pronunciada nas pontuações da HAM-D e BDI-IA e uma taxa de resposta ao tratamento mais baixa do que os NMs. Os SMs também experimentaram efeitos colaterais mais intensos, com pontuações mais altas na intensidade dos efeitos adversos para o sistema nervoso central e reações adversas gastrointestinais em comparação com os NMs, com uma forte correlação entre reações adversas relacionadas ao SNC e a gravidade da doença na admissão hospitalar medida pela pontuação inicial da HAM-D, e uma correlação moderada entre reações adversas gastrointestinais e de função sexual, intensidade das reações adversas e gravidade dos sintomas. A pontuação CGI-E foi significativamente mais baixa nos pacientes SM em comparação com os NMs nas duas visitas (V1 e V2), com uma diferença média de 0,6 pontos em ambas as visitas. Em comparação com os NM e RM, observou-se uma eficácia e tolerabilidade antidepressiva mais baixas nos SMs. Não foram observadas diferenças significativas entre NMs e FMs nesses parâmetros, resultados do tratamento e trajetórias. Os SMs eram ligeiramente mais velhos do que os FMs e tinham um histórico de depressão significativamente mais longo em comparação com os NMs e FMs. Os SMs também apresentaram uma pontuação inicial do BDI-IA significativamente mais alta do que os FMs. Não houve diferenças específicas de grupo na pontuação média de intensidade das reações adversas SF.	SM ↓ redução nas pontuações HDRS (HAM-D) = p<0.0001 ↓ redução nas pontuações do BDI-IA = p<0.0001 ↓ taxa de resposta ao tratamento = p<0.0001 Históricos de depressão mais longos = p<0.05

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Zhang <i>et al.</i> [41]	2023	<i>CYP2C19</i> -rs4986893 confers risk to major depressive disorder and bipolar disorder in the Han Chinese population whereas ABCB1-rs1045642 acts as a protective factor	China	Investigar os polimorfismos de genes candidatos previamente relatados para TDM e transtorno bipolar na população Han chinesa.	DSM-V	<b>TDM</b> = 439 (158 homens e 281 mulheres) (36% homens e 64% mulheres) <b>CS</b> = 464 (196 homens e 268 mulheres) (42% homens e 58% mulheres)	<b>MAF</b> TDM *3(A)= 0.0547 CS *3(A)= 0.0259 <b><i>CYP2C19</i>*17 (rs12248560):</b> TDM CC= 434 (98.86%) TDM CT= 5 (1.139%) TDM TT= 0 (0.0%) CS CC= 460 (99.14%) CS CT= 4 (0.862%) CS TT= 0 (0.0%) <b><i>CYP2C19</i>*3 (rs4986893):</b> TDM GG= 393 (89.52%) TDM AG= 44 (10.02%) TDM AA= 2 (0.456%) CS GG= 440 (94.83%) CS AG= 24 (5.17%) CS AA= 0 (0.0%) <b><i>CYP2C19</i>*2 (rs4244285):</b> TDM GG= 219 (49.89%) TDM AG= 179 (40.77%) TDM AA= 41 (9.34%) CS GG= 256 (55.17%) CS AG= 168 (36.21%) CS AA= 40 (8.62%)	<b>TMD</b> NM= 187 (42.60%) IM= 195 (44.42%) PM= 57 (12.98%) IM&PM (SM)= 252 (57.40%) <b>CS</b> NM= 248 (53.45%) IM= 160 (34.48%) PM= 56 (12.07%) IM&PM (SM)= 216 (46.55%)	O Instituto de Pesquisa Médica Shanghai Kangli auxiliou na genotipagem de SNPs utilizando o MassARRAY e o SpectroCHIP e o espectrômetro de massas MALDI-TOF.	Não	A MAF do *3 no grupo de TDM (0,0547) foi maior do que no grupo de controle (0,0259, $p < 0,05$ ), levando ao alelo *3A a ter uma razão de chances (OR) de 2,178 para TDM. O metabolismo prejudicado do <i>CYP2C19</i> causado pelos haplótipos *3A-*2G pode conferir o risco de TDM ( $\chi^2 = 11,145$ , OR = 2,306, $p = 0,001$ ). As frequências de IM e PM foram mais altas em casos de TDM (57,40%, OR = 1,547) do que nos controles (46,55%, $p < 0,05$ ).	<i>CYP2C19</i> *3 X2=9,781; P=0,002; OR= 2,178 <i>CYP2C19</i> *2 X2=2,009; P=0,156; OR= 1,16 <i>CYP2C19</i> *17 X2=0,174; P=0,676; OR= 1,323	

**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Instrumento	Amostra	Variante genética do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do genótipo estrela do gene <i>CYP2C19</i>	Frequência do fenótipo do gene <i>CYP2C19</i>	Teste laboratorial	Parte de um ensaio maior/banco de dados	Resultados para as variantes genéticas do gene <i>CYP2C19</i>	p valor
Islam <i>et al.</i> # [42]	2024	Influence of <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> , and <i>ABCB1</i> Gene Variants and Serum Levels of Escitalopram and Aripiprazole on Treatment-Emergent Sexual Dysfunction: A Canadian Biomarker Integration Network in Depression 1 (CAN-BIND-1) Study	Canadá	Investigar a associação dos polimorfismos dos genes <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> e <i>ABCB1</i> com mudanças no funcionamento sexual e na satisfação sexual emergentes durante o tratamento na amostra do Canadian Biomarker Integration Network in Depression 1 (CAN-BIND-1).	DSM-IV-TR e MADRS, e confirmado com o Mini-International Neuropsychiatric Interview.	TDM = 178 # (68 homens e 110 mulheres) (38.2% homens e 61.8% mulheres)	*1 (wt) *2 (rs4244285) *3 (rs4986893) *17 (rs12248560)	*1/*1 (NM)= 71 (33.65%) *1/*2 (IM)= 39 (18.48%) *2/*17 (IM)= 10 (4.739%) *1/*3 (IM)= 1 (0.474%) *3/*17 (IM)= 1 (0.474%) *2/*2 (PM)= 3 (1.421%) *2/*3 (PM)= 2 (0.948%) *1/*17 (RM)= 43 (20.38%) *17/*17 (UM)= 7 (3.318%)	NM = 71 (39.89%) IM= 51 (28.65%) PM= 5 (2.809%) RM= 43 (24.16%) UM= 7 (3.933%) Não conhecido = 1 (0.57%)	-	Sim. Estudo CAN-BIND-1 (identificador ClinicalTrials.gov: NCT01655706), veja [43] e [44].	Os grupos de metabolizadores <i>CYP2C19</i> associaram-se significativamente com a mudança no tratamento relacionada à excitação sexual no braço de tratamento "ESC-Only" após correções para múltiplos testes, $F(2,54) = 8,00$ , $p < 0,001$ , $q = 0,048$ , enquanto o braço "ESC+ARI" não demonstrou essa associação. A análise de efeitos mistos lineares com medidas repetidas revelou que os SMS melhoraram a excitação sexual entre as semanas 8–16 ( $B = 0,44$ , IC 95%: 0,21 a 0,67), enquanto os FMs não diferiram significativamente dos NMs. Os fenótipos de metabolizadores <i>CYP2C19</i> podem estar influenciando mudanças na excitação sexual relacionadas à monoterapia com ESC, na qual o fenótipo NM (*1/*1) poderia estar em maior risco de experimentar a diminuição da excitação sexual associada aos ISRS.	$p < 0,001$ 0.326

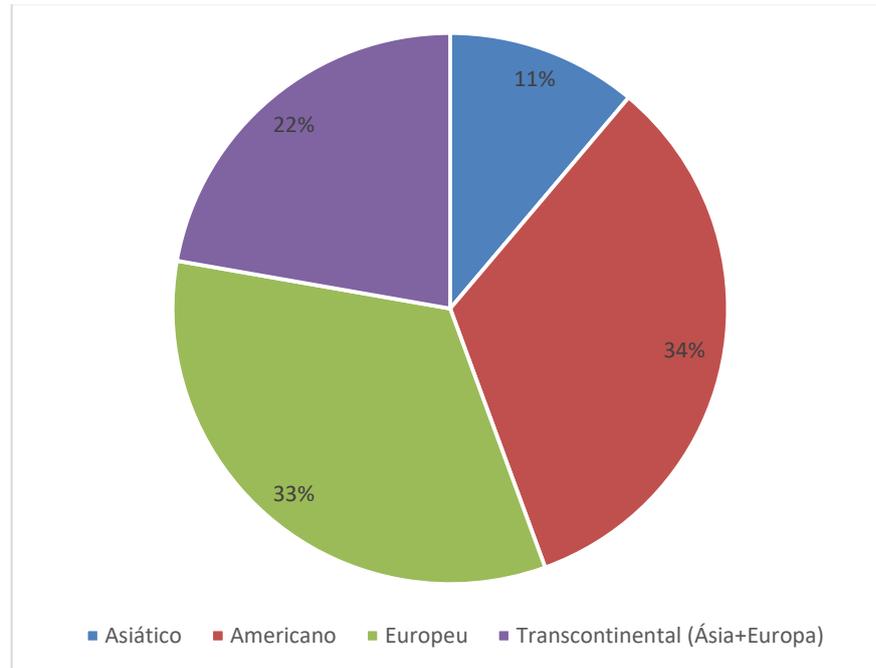
**Tabela 3** - Comparação dos estudos publicados na última década que investigaram os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* em populações com transtorno depressivo maior.

(conclusão)

Author	Year	Study Design	Location	Objective	Sample Size	Genotypes	Allele Frequencies	Metabolizer Status	Study Details	Conclusion
Kharasch et al [45]	2024	Pharmacogenetic Influence on Stereoselective Steady-State Disposition of Bupropion	Estados Unidos	Avaliar a influência dos polimorfismos genéticos <i>CYP2B6</i> , <i>CYP2C19</i> e <i>P450</i> oxidoreductase na disposição do bupropiona da marca Wellbutrin da Valeant Pharmaceuticals em participantes com.	TDM = 67 (53 mulheres (76%) e 14 homens (24%))	*1 (wt) *2 (rs4244285) *17 (rs12248560)	*1/*1 (NM)=26 (38.81%) *1/*2 (IM)=12 (17.91%) *2/*2 (PM)=3 (4.478%) *1/*17 (RM)=21 (31.34%) *17/*17 (UM)=2 (2.985%) *2/*17 (IM)=3 (4.478%)	NM= 26 (38.81%) IM= 15 (22.39%) PM= 3 (4.48%) RM= 21 (31.34%) UM= 2 (2.99%)	Toda a genotipagem foi realizada pelo Genome Technology and Access Center da Universidade de Washington em St. Louis. Sim. Estudo clínico de bupropiona genérica e de marca na depressão - BALANCE (identificador ClinicalTrials.gov: NCT02209597), veja [46].	Os polimorfismos do <i>CYP2C19</i> não influenciaram as concentrações plasmáticas de bupropiona ou a formação de hidroxibupropiona, mas influenciaram a via secundária de 4'-hidroxilação da bupropiona e dos metabólitos primários. p<0.05 vs tipo selvagem

Nota: TDM = Transtorno Depressivo Maior; CS = Controles saudáveis; IM = Metabolizador Intermediário; NM = Metabolizador Normal; PM = Metabolizador Pobre; SM = Metabolizador Lento (PM&IM); RM = Metabolizador Rápido; UM = Metabolizador Ultra-rápido; FM = Metabolizador Rápido (RM&UM); CI = *Confidence interval*; MAF = *Minor allele frequency*; ORs = *Odds ratio*; MR = *Metabolic ratio*; HDRS/HAM-D = *Hamilton Depression Rating Scale*; BDI-IA = *21-item revised Beck Depression Inventory*; CGI-E = *Clinical Global Impression-Efficacy*; TSES = *Toronto Side-Effects Scale*; SCID-I = *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*; MADRS = *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*; ISRSs = Inibidores seletivos da recaptção de serotonina; wt = Tipo selvagem; CIT = Citalopram; DCIT = Demetilcitalopram;; SERT = Sertralina; DSERT = Desmetilsertralina; ESC = Escitalopram; ARI = Aripiprazol; VEN = Venlafaxina; ODV = O-desmetilvenlafaxina. \*Há uma discrepância quanto ao número de pacientes. O artigo menciona 57 nos métodos e 59 nos resultados. # Há uma discrepância quanto ao número de pacientes. O artigo menciona 178, mas um foi removido da análise posterior porque o fenótipo era desconhecido.

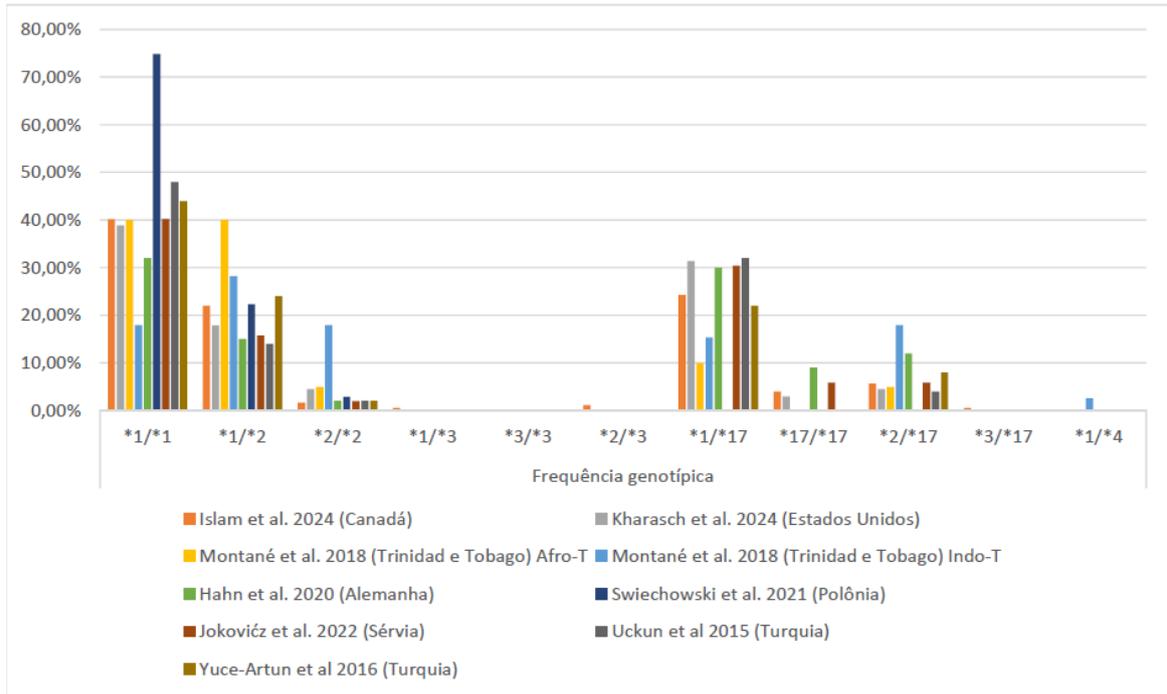
Conforme demonstrado na Figura 2, a maioria dos estudos foi realizada nos continentes americano (Estados Unidos, Canadá e Trinidad e Tobago) e europeu (Alemanha, Sérvia e Polônia), seguidos pela Turquia, que é transcontinental, e pela Ásia (China). Em relação aos dados demográficos, a maior parte das pesquisas foi realizada com adultos maiores de 18 anos, sendo que as mulheres foram mais prevalentes nos grupos de transtorno depressivo maior (TDM).



**Figura 2** - Distribuição dos artigos publicados na última década sobre os polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19*, em populações com transtorno depressivo maior, por continente.

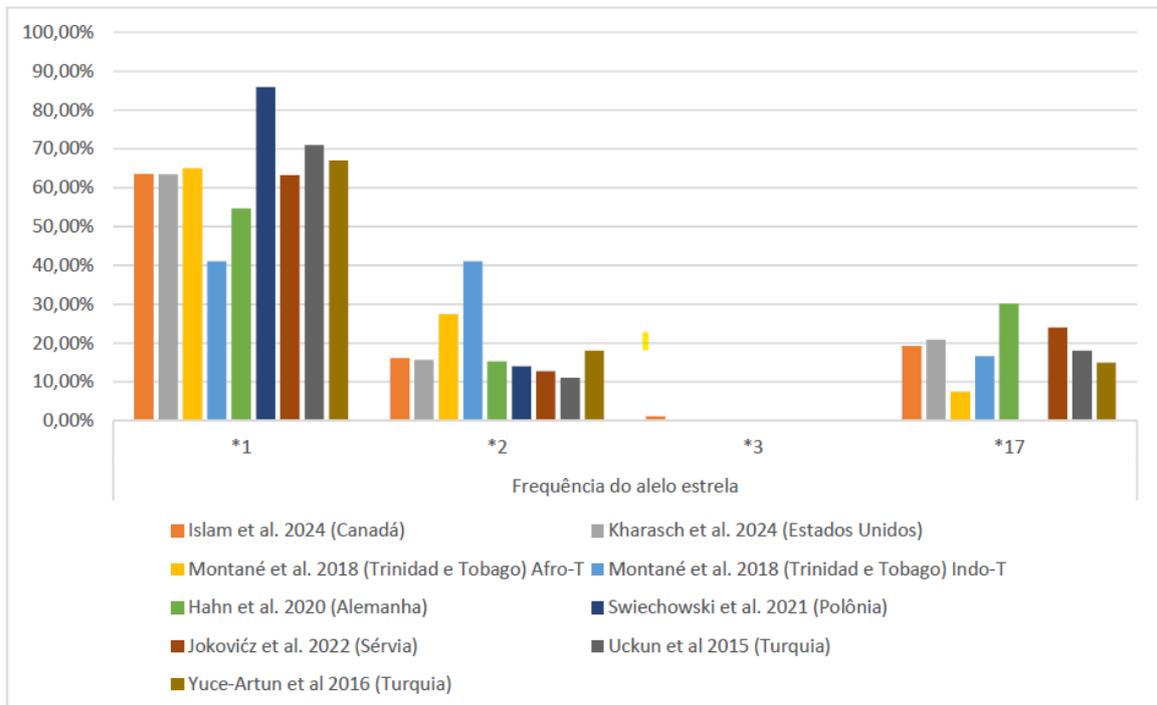
### 3.2 Frequências Alélica, Genotípica e Fenotípica das Variantes Estrela do gene *CYP2C19*

Entre pessoas com TDM, o genótipo \*1/\*1 (tipo selvagem) geralmente apresentou a maior frequência, seguido pelos genótipos \*1/\*17 e \*1/\*2 (Figura 3, Tabela 4). Os genótipos \*1/\*3 e \*3/\*3 foram raros ou encontrados em poucos ou nenhum paciente (Figura 3). Dos alelos, o \*1 foi o mais comum (variando de 41% a 86%), seguido pelo \*2 (variando de 11% a 41%) e \*17 (variando de 7% a 30%) (Figura 4, Tabela 4). O menos comum foi o \*3, que variou de 0% a 1% (Figura 4, Tabela 4). Esta revisão sistemática não considerou as variantes raras rs28399504 (\*4), rs1853205, rs4986894 e rs12767583 [21,22].



**Figura 3** - Frequência genotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

Nota: Zhang *et al.* [41] (China) não foi incluído, pois apenas forneceram a descrição de suas variantes genéticas no nível do gene.



**Figura 4** - Frequência dos alelos dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

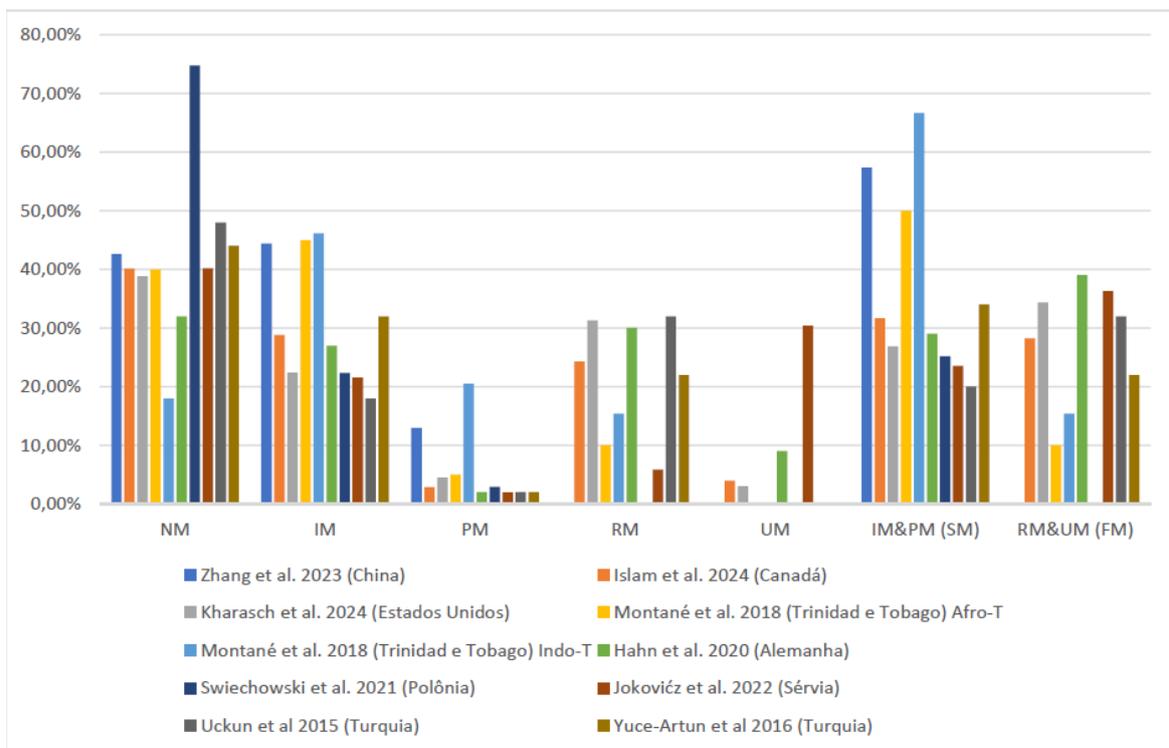
Nota: Zhang *et al.* [41] (China) não está incluído, pois apenas forneceram a descrição de suas variantes genéticas no nível do gene.

**Tabela 4** - Frequência de genótipos e alelos dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações estudadas com transtorno depressivo maior.

TDM		Frequência genotípica									Frequência do alelo estrela				
		*1/*1	*1/*2	*2/*2	*1/*3	*3/*3	*2/*3	*1/*17	*17/*17	*2/*17	*3/*17	*1	*2	*3	*17
<b>Continentes asiático</b>	Zhang <i>et al.</i> # 2023 (China)											0	0	0	0
<b>Continentes americano</b>	Islam <i>et al.</i> 2024 (Canadá)	71 (40.11%)	39 (22.03%)	3 (1.70%)	1 (0.57%)		2 (1.13%)	43 (24.29%)	7 (3.96%)	10 (5.65%)	1 (0.57%)	225 (63.56%)	57 (16.10%)	4 (1.13%)	68 (19.21%)
	Kharasch <i>et al.</i> 2024 (Estados Unidos)	26 (38.81%)	12 (17.91%)	3 (4.48%)				21 (31.34%)	2 (2.99%)	3 (4.48%)		85 (63.43%)	21 (15.67%)	0 (0%)	28 (20.90%)
	Montané <i>et al.</i> 2018 (Trinidad e Tobago) Afro-T	8 (40.00%)	8 (40.00%)	1 (5.00%)				2 (10.0%)		1 (5.00%)		26 (65.00%)	11 (27.50%)	0 (0%)	3 (7.50%)
	Montané <i>et al.</i> 2018 (Trinidad e Tobago) Indo-T <sup>a</sup>	7 (17.95%)	11 (28.21%)	7 (17.95%)				6 (15.38%)		7 (17.95%)		31 (41.03%)	32 (41.03%)	0 (0%)	13 (16.61%)
<b>Continentes europeu</b>	Hahn <i>et al.</i> 2021 (Alemanha)	35 (32.00%)	16 (15.00%)	2 (2.00%)				32 (30.00%)	10 (9.00%)	13 (13.00%)		118 (54.62%)	33 (15.28%)	0 (0%)	65 (30.09%)
	Swiechowski <i>et al.</i> 2021 (Polônia)	77 (74.80%)	23 (22.30%)	3 (2.90%)								177 (85.93%)	29 (14.08%)	0 (0%)	0 (0%)
	Joković <i>et al.</i> 2022 (Sérvia)	41 (40.20%)	16 (15.69%)	2 (19.61%)				31 (30.00%)	6 (5.88%)	6 (5.88%)		129 (63.24%)	26 (12.75%)	0 (0%)	49 (24.02%)
<b>Transcontinental (Continentes Ásia/Europa)</b>	Uckun <i>et al.</i> 2015 (Turquia)	24 (48.00%)	7 (14.00%)	1 (2.00%)				16 (32.00%)		2 (4.00%)		71 (71.00%)	11 (11.00%)	0 (0%)	18 (18.00%)
	Yuce-Artun <i>et al.</i> 2016 (Turquia)	22 (44.00%)	12 (24.00%)	1 (2.00%)				11 (22.00%)		4 (8.00%)		67 (67.00%)	18 (18.00%)	0 (0%)	15 (15.00%)

Nota: # Zhang *et al.* 2023 (China) está ausente, pois eles informaram apenas a descrição das variantes genéticas em nível de gene. <sup>a</sup> Acrescente os 1,28% da frequência do alelo \*4.

Em termos de fenótipos, o fenótipo metabolizador normal (NM) teve a maior frequência nas populações estudadas (18% a 75%), seguido pelo fenótipo metabolizador intermediário (IM) (18% a 46%) e pelo fenótipo metabolizador rápido (RM) (6% a 32%), conforme demonstrado na Figura 5. Os fenótipos metabolizadores pobre (PM) e ultrarápido (UM) foram os menos frequentes (Figura 5, Tabela 5). Os fenótipos combinados, metabolizador lento (SM) (PM&IM) e metabolizador rápido (FM) (RM&UM), foram semelhantes na maioria dos estudos (Figura 5). As exceções foram os estudos de Montané *et al.* [38] (Trinidad e Tobago), Świechowski *et al.* [39] (Polônia) e Zhang *et al.* [41] (China), nos quais o fenótipo SM foi mais proeminente (Figura 5, Tabela 5).



**Figura 5** - Frequência fenotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações com transtorno depressivo maior estudadas.

Nota: IM = Metabolizador Intermediário; NM = Metabolizador Normal; PM = Metabolizador Pobre; SM = Metabolizador Lento (PM&IM); RM = Metabolizador Rápido; UM = Metabolizador Ultrarápido; FM = Metabolizador Rápido (RM&UM).

**Tabela 5** - Frequência fenotípica dos polimorfismos mais comuns do gene *CYP2C19* nas populações estudadas com transtorno depressivo maior.

TDM		Frequência fenotípica						
		NM	IM	PM	RM	UM	IM&PM (SM)	RM&UM (FM)
Continente asiático	Zhang <i>et al.</i> 2023 (China)	187 (42.60%)	195 (44.42%)	57 (12.98%)			252 (57.40%)	
	Islam <i>et al.</i> 2024 (Canadá)	71 (40,11%)	51 (28.81%)	5 (2.83%)	43 (24.29%)	7 (3.96%)	56 (31.64%)	50 (28.25%)
Continente americano	Kharasch <i>et al.</i> 2024 (Estados Unidos)	26 (38.81%)	15 (22.39%)	3 (4.48%)	21 (31.34%)	2 (2.99%)	18 (26.87%)	23 (34.33%)
	Montané <i>et al.</i> 2018 (Trinidad e Tobago) Afro-T	8 (40.00%)	9 (45.00%)	1 (5.00%)	2 (10.00%)		10 (50.00%)	2 (10.00%)
	Montané <i>et al.</i> 2018 (Trinidad e Tobago) Indo-T	7 (17.95%)	18 (46.15%)	8 (20.51%)	6 (15.38%)		26 (66.66%)	6 (15.38%)
	Hahn <i>et al.</i> 2021 (Alemanha)	35 (32.00%)	29 (27.00%)	2 (2.00%)	32 (30.00%)	10 (9.00%)	31 (29.00%)	42 (39.00%)
Continente europeu	Swiechowski <i>et al.</i> 2021 (Polónia)	77 (74.80%)	23 (22.30%)	3 (2.90%)			26 (25.20%)	
	Joković <i>et al.</i> 2022 (Sérvia)	41 (40.20%)	22 (21.57%)	2 (1.95%)	6 (5.88%)	31 (30.39%)	24 (23.53%)	37 (36.27%)
Transcontinental (Continentes Ásia/Europa)	Uckun <i>et al.</i> 2015 (Turquia)	24 (48.00%)	9 (18.00%)	1 (2.00%)	16 (32.00%)		10 (20.00%)	16 (32.00%)
	Yuce-Artun <i>et al.</i> 2016 (Turquia)	22 (44.00%)	16 (32.00%)	1 (2.00%)	11 (22.00%)		17 (34.00%)	11 (22.00%)

Nota: IM = Metabolizador Intermediário; NM = Metabolizador Normal; PM = Metabolizador Pobre; SM = Metabolizador Lento (PM&IM); RM = Metabolizador Rápido; UM = Metabolizador Ultra-rápido; FM = Metabolizador Rápido (RM&UM).

Na população europeia, as maiores frequências de fenótipos encontradas por Hahn *et al.* [25] (Alemanha) foram 32% para NM e 30% para RM. No estudo de Joković *et al.* [40] (Sérvia), as duas maiores frequências também foram para os fenótipos NM (40,20%) e RM (30,39%). Considerando que ambos os estudos avaliaram os polimorfismos \*1 e \*17, essa tendência nas frequências fenotípicas é coerente. Em contrapartida, as duas maiores frequências encontradas no estudo de Świechowski *et al.* [39] (Polônia) foram 74,8% para NM e 22,3% para IM. Uma razão para essa diferença pode ser porque Świechowski *et al.* [39] não avaliaram o polimorfismo \*17 e seu fenótipo RM associado, o que explicaria o motivo de o segundo fenótipo mais comum ter sido o IM. Apesar dessa diferença, o fenótipo menos comum em todos os estudos foi o PM (Figura 5, Tabela 3 e Tabela 5).

Em relação ao fenótipo NM, os achados desta revisão corroboram com aqueles encontrados em outros estudos com populações europeias. Sim *et al.* [48] relataram uma frequência maior do genótipo \*1/\*1 (NM) em uma população sueca tratada com antidepressivos, onde, de 1416 pacientes, 613 apresentavam o genótipo \*1/\*1 (43,3%). Calleja *et al.* [49], em um ensaio clínico com 98 espanhóis saudáveis, também observaram que o fenótipo mais comum era o NM (57,1%). Finalmente, Joas *et al.* [50] também encontraram uma frequência maior do fenótipo NM (caracterizado neste estudo como EM, metabolizador extenso, outra definição para NM) em um estudo com 5019 pacientes suecos diagnosticados com transtorno bipolar, onde 43,6% (2187) dos pacientes apresentavam esse fenótipo.

Nos estudos do continente americano, o fenótipo NM foi o mais comum entre as pessoas avaliadas. Islam *et al.* [42] (Canadá) observaram uma frequência de 40,11% para esse fenótipo, enquanto o segundo fenótipo mais comum foi o IM (28,81%). Kharasch *et al.* [45] (Estados Unidos) também verificaram que o fenótipo mais frequente era o NM (38,81%). Em contraste, o segundo fenótipo mais frequente foi o RM (31,34%). Curiosamente, os fenótipos menos frequentes desses estudos divergiram, sendo que no Canadá foi o PM (2,83%) e nos Estados Unidos foi o UM (2,99%). Essas disparidades podem ser atribuídas aos polimorfismos avaliados associados à metabolização pobre e ao tamanho das amostras, como mostrado na Figura 5, na Tabela 3, e nos Apêndices B e C. Por outro lado, o país caribenho Trinidad e Tobago apresentou diferentes graus de frequências, dependendo de sua origem afro-trinitária-tobagense ou indo-trinitária-tobagense auto-relatada [47]. Em ambos os subgrupos, o fenótipo mais comum foi o IM (45%; 46%, respectivamente), seguido pelo NM

(40%; 17,95%, respectivamente), enquanto os menos comuns, PM (5%; 20%, respectivamente) e RM (10%; 15%, respectivamente), variaram entre os grupos (Figura 5, Tabela 3 e Tabela 5). O mesmo pode ser observado em relação às suas frequências genóticas e alélicas (Figura 5, Tabela 3 e Tabela 4).

Ainda no continente americano, Veldic *et al.* [51] analisaram 1.795 pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior (TDM) e transtorno bipolar (TB), e dos 317 pacientes genotipados para o gene *CYP2C19*, observaram que 3,5% (11) apresentavam o fenótipo PM, 27,4% (87), o fenótipo IM e 69,1% (219), o fenótipo NM. Eles também encontraram uma frequência maior do fenótipo PM em pacientes com TB do que naqueles com TDM (9,3% vs. 1,7%). Os genótipos mais frequentes neste estudo foram  $*1/*1$  (69,09%) e  $*1/*2$  (25,55%). Esses resultados diferem em parte dos descritos por Collins *et al.* [52], que avaliaram 75 pacientes americanos (dos Estados Unidos) com diversos transtornos de humor e encontraram que NM era o fenótipo mais comum (30,7%), seguido pelo RM (25,3%). Em um estudo envolvendo 227 pacientes com diversos transtornos psiquiátricos, Hall-Flavin *et al.* [53] descobriram que, tanto nos grupos tratados com orientação de testes farmacogenéticos quanto nos grupos não orientados, o NM era o fenótipo mais frequente (75% e 72%, respectivamente), seguido pelo IM (22,2% e 26,9%, respectivamente). Embora os achados desses estudos estejam alinhados com os fenótipos mais comuns observados nesta revisão, foram notadas variações no segundo fenótipo mais comum. Essas discrepâncias podem ser influenciadas pelo número de pessoas analisadas e pelos polimorfismos específicos estudados.

Em populações transcontinentais da Turquia (Ásia/Europa), Uckun *et al.* [36] e Yuce-Artun *et al.* [37] encontraram frequências semelhantes para o fenótipo NM, que foi o mais comum em ambos os grupos (48% e 44%, respectivamente). No entanto, o segundo fenótipo mais comum desses estudos diferiu (RM e IM, respectivamente) (Figura 5, Tabela 3 e Tabela 5). Embora os dois estudos tivessem o mesmo número total de participantes (50), diferindo apenas no número de homens e mulheres, a amostra foi pequena, o que pode ter confundido essas diferenças.

Em relação às populações transcontinentais que, como a Turquia, abrangem os mesmos continentes (asiático e europeu), Zastrozhin *et al.* [54] observaram que o fenótipo mais frequente entre as pessoas era o NM, detectado em 64,6% dos pacientes, seguido pelo fenótipo IM (35,4%) em um estudo com 130 pacientes do sexo masculino russos diagnosticados com episódios depressivos, transtornos mentais e distúrbios comportamentais

associados ao etilismo. O fenótipo mais frequente encontrado neste estudo está alinhado com os descritos nesta revisão. Os resultados do segundo fenótipo mais comum foram apenas parcialmente consistentes, conforme mostrado na Figura 5, Tabela 3 e Tabela 5. Essas diferenças novamente demonstram que as frequências podem variar em populações do mesmo continente.

O estudo de Zhang *et al.* [41] com uma população chinesa verificou que o fenótipo IM era o mais comum (44,42%), seguido pelo fenótipo NM (42,60%) (Figura 5, Tabela 3 e Tabela 5). Essa descoberta está alinhada com os resultados relatados por Kim *et al.* [55], que analisaram uma população coreana de 13.160 pacientes submetidos a intervenção coronária percutânea e tratados com terapia antiplaquetária dupla. Em um subgrupo de 2.266 pessoas genotipadas para os polimorfismos do *CYP2C19*, o fenótipo mais comum também foi o IM (47,97%), seguido pelo NM (38,22%). De maneira semelhante, Xi *et al.* [56] estudaram 41.090 pacientes chineses que passaram por intervenção coronária percutânea e foram tratados com terapia antiplaquetária dupla, encontrando uma frequência maior do fenótipo IM (50,1%) em comparação com o NM (35,8%). No entanto, a ausência de análise do polimorfismo \*17 no estudo de Xi *et al.* [56] limita a capacidade de fazer uma comparação mais detalhada com os achados desta revisão, independentemente da diferença na condição estudada.

Em síntese, após um recorte das populações, observou-se que a população europeia apresentou o fenótipo NM como o mais comum [25,39,40,], o que foi confirmado por outros estudos [48-50]. Esse fenótipo também foi o mais frequente na população americana [42,45], assim como demonstrado também em outras pesquisas [51,52], com exceção do país caribenho Trinidad e Tobago, onde o fenótipo mais comum foi o IM [47]. Em populações transcontinentais da Turquia (Ásia/Europa), o fenótipo NM também foi o mais comum [36,37], resultado que foi ratificado em outro estudo com outra população transcontinental (Ásia/Europa) [54]. Já na população asiática, o fenótipo IM foi o mais frequente [41], corroborando com os resultados de outras pesquisas [55,56]. Houve maiores variações entre outros genótipos e fenótipos, por exemplo, os menos frequentes, tanto entre populações do mesmo continente, quanto em populações de continentes diferentes.

Em conclusão, após a revisão dos dados, observou-se que, em geral, o genótipo \*1/\*1 foi o mais frequente e os genótipos \*1/\*3 e \*3/\*3 foram os menos frequentes nos estudos revisados. Os alelos \*1 e \*3 foram o mais presente e menos presente, respectivamente, em

todos os estudos. No que diz respeito aos fenótipos metabolizadores, o fenótipo metabolizador normal (NM) teve a maior frequência, enquanto os fenótipos metabolizadores pobre (PM) e ultrarápido (UM) foram os menos frequentes. No que diz respeito às variações nos outros genótipos e fenótipos, excluindo-se o mais comum, essas diferenças podem estar relacionadas a diversos fatores, entre eles, características inerentes às populações, quantidade de pessoas analisadas e polimorfismos avaliados em cada estudo.

### 3.3 Polimorfismos do gene *CYP2C19* e Características Clínicas do TDM

Quanto às características clínicas das populações estudadas, Świechowski *et al.* [39] não encontraram associação entre o polimorfismo *CYP2C19*\*2 e a gravidade do transtorno depressivo maior (TDM) antes da farmacoterapia ou com o momento de início do transtorno (Tabela 3). No entanto, Zhang *et al.* [41] demonstraram que os portadores do alelo A do polimorfismo *CYP2C19*\*3 tinham 2,178 vezes mais chances de desenvolver TDM do que os não portadores. Além disso, o haplótipo A-G (rs4986893\*3-rs4244285\*2) correlacionou-se com um aumento do risco de desenvolver TDM (OR = 2,306, P = 0,001), sugerindo que o gene *CYP2C19* também pode estar associado à suscetibilidade ao desenvolvimento de TDM, além do seu papel na metabolização de medicamentos antidepressivos [41]. Joković *et al.* [40] observaram ainda que pacientes com o fenótipo SM (PM&IM) tinham um histórico de depressão significativamente mais longo e uma duração mais prolongada do episódio depressivo atual em comparação com os grupos NM e FM (RM&UM). Além disso, o grupo SM teve uma pontuação basal significativamente mais alta na escala BDI-IA (21-item revised Beck Depression Inventory) em comparação com o grupo FM, reforçando a associação entre o gene *CYP2C19* e as características clínicas de pacientes com TDM.

Semelhante ao que foi observado por Świechowski *et al.* [39], Athreya *et al.* [57], ao realizarem uma análise preditiva com 1.030 pacientes com TDM de diferentes etnias tratados com citalopram e escitalopram, encontraram que os fenótipos de metabolização do gene *CYP2C19* também não estavam associados às características clínicas dessas pessoas, bem como à gravidade da depressão, nem às suas características demográficas. Da mesma forma, Morinobu *et al.* [28] não observaram diferenças significativas na idade de início, nas pontuações da escala HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale*) antes do tratamento, ou na dosagem de imipramina entre pacientes japoneses com TDM com e sem os polimorfismos \*2 (m1) e \*3 (m2) do *CYP2C19*. Em contraste, Kandera *et al.* [58], em um estudo com 150 pacientes suíços com TDM, descobriram que os portadores do genótipo CC do polimorfismo

*CYP2C19*\*17 tinham pontuações mais altas na escala CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) em comparação com os genótipos CT e TT, sugerindo uma possível associação com a gravidade do TDM. Inversamente, Sim *et al.* [48], ao analisar os polimorfismos \*2 e \*17 em 1.416 europeus tratados com antidepressivos, encontraram que o genótipo \*2/\*2 (PM) tinha uma pontuação significativamente mais baixa na escala CES-D e, consequentemente, menos sintomas depressivos em comparação com o genótipo de referência \*1/\*1 (NM). Notavelmente, quando estratificado pelo sexo biológico, essa associação persistiu apenas no grupo masculino.

Em relação às concentrações de antidepressivos e seus metabólitos, Uckun *et al.* [36] observaram que os portadores do genótipo *CYP2C19* \*1/\*1 tinham concentrações plasmáticas mais altas de desmetilcitalopram (DCIT) em comparação aos portadores do alelo *CYP2C19*\*2, mostrando que esse polimorfismo pode estar de fato envolvido na metabolização do citalopram (CIT). No entanto, os dois grupos não apresentaram diferenças significativas em suas concentrações de CIT, o que demonstra a necessidade de maiores investigações sobre outros fatores que podem interferir nessa metabolização e causar essas diferenças. Em contraste, Yuce-Artun *et al.* [37] não encontraram diferenças nas concentrações médias de sertralina (SERT) e desmetilsertralina (DSERT) entre os diferentes genótipos dos polimorfismos do *CYP2C19*. Da mesma forma, Montané *et al.* [47] não observaram contribuição dos polimorfismos do *CYP2C19* na razão metabólica de venlafaxina/O-desmetil venlafaxina, com pacientes portadores do genótipo *CYP2C19* \*17/\*17 (UM) apresentando resultados semelhantes aos daqueles com genótipo PM. Kharasch *et al.* [45] também não encontraram efeito dos fenótipos do *CYP2C19* nas concentrações plasmáticas de bupropiona, na hidroxilação da bupropiona ou nas concentrações do estereoisômero hidroxi-bupropiona. No entanto, eles observaram que esses fenótipos afetaram outras vias metabólicas, como a redução cetogênica da bupropiona e a 4'-hidroxilação. Esses achados confirmam que, embora os polimorfismos do *CYP2C19* podem afetar a metabolização de certos antidepressivos, eles podem não afetar a de outros [15–18]. No entanto, para esclarecer esse ponto, é crucial avaliar fatores de confusão que podem interferir nesse metabolismo, uma vez que, geralmente, eles não podem ser totalmente controlados [17], como o consumo de suco de toranja pelo paciente [59].

Ao analisar a influência dos polimorfismos do *CYP2C19* em uma população europeia, Huevo-Diaz *et al.* [29] descobriram que, em comparação com os portadores do genótipo \*1/\*1

(NM), os portadores do alelo \*17 (associado aos fenótipos RM e UM, veja a Tabela 2) apresentaram uma concentração sérica de escitalopram significativamente mais baixa. Por outro lado, os portadores do fenótipo PM (\*2/\*2, \*2/\*3 e \*3/\*3, veja a Tabela 2) exibiram concentrações de escitalopram significativamente mais altas. Além disso, eles não observaram diferenças significativas na concentração de N-desmetilescitalopram entre os grupos, ao contrário dos resultados da concentração de CIT relatados por Uckun *et al.* [36]. Apoiando os achados de Huevo-Diaz *et al.* [29], ao analisar o polimorfismo \*2 em uma população russa, Zastrozhin *et al.* [60] observaram que os portadores do genótipo GA (IM) tinham uma concentração sérica de CIT mais alta em comparação com os portadores do genótipo GG (NM). Infelizmente, não foi possível fazer uma comparação com o genótipo AA (PM) devido à ausência desse genótipo na amostra. De acordo com os resultados de Huevo-Diaz *et al.* [29] e Zastrozhin *et al.* [60], Tsai *et al.* [27] avaliaram o impacto dos genes *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP3A4* na concentração plasmática de escitalopram e na resposta ao tratamento em 100 pacientes asiáticos. Após analisar os polimorfismos *CYP2C19* \*2, \*3 e \*17, eles descobriram que pacientes com TDM com o fenótipo PM (\*2/\*2, \*2/\*3 e \*3/\*3) apresentavam concentrações séricas de escitalopram significativamente mais altas em comparação com aqueles com os fenótipos IM (\*1/\*2 e \*1/\*3) e NM (\*1/\*1).

Nem todos os estudos selecionados avaliaram a associação dos polimorfismos do gene *CYP2C19* com as características clínicas do TDM, revelando heterogeneidade em relação aos desfechos analisados em cada um deles. Aqueles que o fizeram, analisaram a possibilidade de esses polimorfismos estarem associados ao desenvolvimento do TDM, bem como a um histórico mais prolongado de depressão, maior duração do episódio depressivo atual e gravidade dos sintomas [40,41]. Alguns confirmaram essas associações [58], enquanto outros não relataram tal associação [28,39,48,57].

As concentrações plasmáticas dos medicamentos antidepressivos e de seus metabólitos também não foram avaliadas em todos os artigos selecionados. Uckun *et al.*, por exemplo, descobriram que o polimorfismo *CYP2C19*\*2 impactou as concentrações plasmáticas de desmetilcitalopram [36]. Os resultados de outros estudos concordam com esse, mostrando o impacto dos polimorfismos do gene *CYP2C19* na metabolização de escitalopram e citalopram [27,29,60]. Por outro lado, outros estudos selecionados não encontraram associação entre os polimorfismos do gene *CYP2C19* e a metabolização de sertralina/desmetilsertralina,

venlafaxina/O-desmetilvenlafaxina e bupropiona, conforme demonstrado pelos níveis plasmáticos inalterados [37,45,47].

Essas disparidades entre os estudos selecionados demonstram divergências em relação à associação dos polimorfismos do gene *CYP2C19* com as características clínicas do transtorno depressivo maior (TDM) e com a metabolização de certos medicamentos, tornando essencial que os estudos analisem fatores de confusão para confirmar associações em contextos variados. Seguir diretrizes de tipos de estudo também poderia ajudar a padronizar métodos para controlar variáveis e comparar resultados, melhorando assim a compreensão dos fatores que afetam os resultados do estudo.

### **3.4 Polimorfismos do gene *CYP2C19*, Resposta e Tolerância ao Tratamento**

Quanto à resposta ao tratamento nos estudos revisados, Świechowski *et al.* [39] encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre a presença do alelo *CYP2C19*\*2 e a melhora clínica após a farmacoterapia com fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, mirtazapina, doxepina, venlafaxina ou agomelatina, conforme avaliado pela escala HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*), uma vez que os portadores de pelo menos um alelo \*2 apresentaram melhores respostas ao tratamento. Da mesma forma, Joković *et al.* [40] observaram que, embora todos os genótipos avaliados tenham reduzido as pontuações nas escalas HAM-D e BDI-IA durante o acompanhamento, os pacientes com os fenótipos SM (IM ou PM) apresentaram uma redução menos acentuada do que aqueles com o fenótipo NM. Além disso, o grupo de fenótipos SM teve uma prevalência notavelmente menor de resposta ao tratamento em comparação ao grupo NM.

Em estudos que examinaram reações adversas e efeitos colaterais, Islam *et al.* [42] descobriram que os pacientes dos grupos de fenótipos SM (PM e IM, consulte a Tabela 2 para os fenótipos e genótipos correspondentes do *CYP2C19*) tratados apenas com escitalopram apresentaram mudanças mais significativas relacionadas ao tratamento na excitação sexual em comparação com aqueles tratados com uma combinação de escitalopram e aripiprazol. No geral, o grupo SM mostrou melhorias na excitação sexual, enquanto o grupo FM (RM e UM) não diferiu significativamente do grupo NM. Em contraste, Joković *et al.* [40] relataram que o grupo SM teve uma pontuação de efeitos colaterais significativamente mais alta do que o grupo NM, particularmente em relação a efeitos colaterais neurológicos, como nervosismo e inquietação, além de uma pontuação média mais alta para sintomas gastrointestinais.

Notavelmente, ao contrário das descobertas de Islam *et al.* [42], Joković *et al.* [40] não observaram diferenças na função sexual entre os grupos SM e NM. Além disso, o grupo SM teve pontuações mais baixas na escala CGI-E (*Clinical Global Impression-Efficacy*) em comparação ao grupo NM.

Outros autores encontraram resultados semelhantes aos relatados por Świechowski *et al.* [29] e Joković *et al.* [40]. Por exemplo, Zastrozhin *et al.* [54] avaliaram 267 pessoas do sexo masculino com episódios depressivos e transtornos mentais e comportamentais relacionados ao etilismo. Após 4 e 8 semanas de acompanhamento, descobriram que as pontuações das escalas HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) e HAM-D diminuíram em todos os grupos genotípicos para o polimorfismo *CYP2C19*\*17. No entanto, o grupo do genótipo selvagem (CC, consulte a Tabela 2 para combinações possíveis) experimentou um aumento mais pronunciado na pontuação da escala UKU (*Side-Effect Rating Scale*). Em outro estudo com 227 pacientes com transtornos depressivos, Hall-Flavin *et al.* [53] analisaram vários polimorfismos do *CYP2C19* (\*1, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7 e \*8) e avaliaram as diferenças entre pacientes com tratamento guiado e não guiado por testes farmacogenéticos. Eles descobriram que os pacientes com tratamento guiado farmacogeneticamente apresentaram uma redução significativa nos sintomas depressivos na escala HAM-D-17 em comparação ao grupo não guiado. Arnone *et al.* [33] relataram resultados semelhantes em uma meta-análise, constatando que, quando testes farmacogenômicos foram empregados para personalizar o tratamento da depressão, eles foram mais eficazes do que os métodos usuais, de acordo com a melhoria avaliada em pacientes com TDM.

Calabrò *et al.* [26] estudaram pacientes do grupo de estudo GSRD (*Group for the Study of Resistant Depression*) tratados com pelo menos um dos vários antidepressivos, incluindo amitriptilina, citalopram, clomipramina, doxepina, escitalopram, imipramina, sertralina e trimipramina. Os resultados indicaram que os pacientes com o fenótipo PM eram mais propensos a responder a esses tratamentos e menos propensos a apresentar resistência em comparação com aqueles com o fenótipo NM. Além disso, o grupo do fenótipo PM apresentou maior melhora dos sintomas e experimentou mais reações adversas autonômicas e neurológicas do que os outros grupos de fenótipo.

Ao contrário dos achados de Świechowski *et al.* [39] e Joković *et al.* [40], Schosser *et al.* [61] revisaram estudos sobre pacientes com depressão resistente ao tratamento e não

encontraram associação significativa entre seus perfis metabólicos relacionados ao gene *CYP2C19* e a resposta ao tratamento ou remissão nas amostras dos estudos GSRD e STAR\*D (*Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression*). Com base nesses resultados, os autores concluíram que o perfil metabólico pode não prever de maneira confiável a resposta aos antidepressivos ou as taxas de remissão, mas pode ser valioso para antecipar efeitos colaterais decorrentes de interações medicamentosas. Da mesma forma, Zastrozhin *et al.* [60] analisaram o polimorfismo *CYP2C19*\*2 e observaram que, embora os escores do HAM-D e do HADS tenham diminuído ao final do período de acompanhamento, os portadores do genótipo GA ainda apresentaram escores mais altos do que os não portadores, indicando menor melhora entre aqueles com o alelo A. Além disso, os portadores do alelo A também mostraram escores UKU mais altos, sugerindo uma maior suscetibilidade a efeitos adversos nesse grupo.

Em linha com esses achados, Serretti *et al.* [62] analisaram pacientes europeus com TDM tratados com diferentes classes de antidepressivos e observaram que os perfis metabólicos associados aos polimorfismos *CYP2C19*\*2 e \*17 não mostraram associação significativa com a resposta ao tratamento ou remissão dos sintomas. Da mesma forma, Morinobu *et al.* [28] não encontraram diferença significativa na taxa de melhora do tratamento e na gravidade dos efeitos colaterais entre pacientes com e sem os polimorfismos *CYP2C19*\*2 (m1) e \*3 (m2) em um grupo de pacientes japoneses com TDM tratados com imipramina. Apoiando ainda mais essas observações, Tsai *et al.* [27] avaliaram os polimorfismos *CYP2C19*\*2, \*3 e \*17 em pacientes asiáticos e não encontraram diferenças na resposta ao tratamento, conforme estimado pelos escores das escalas HAM-D e HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*), entre os grupos PM e SM. Por fim, Ng *et al.* [63] avaliaram polimorfismos do *CYP2C19* em pacientes australianos e asiáticos que tomavam escitalopram e venlafaxina e não encontraram, no grupo tratado com escitalopram, nenhuma diferença estatisticamente significativa na redução dos escores da escala HDRS ao comparar os fenótipos PM/IM e NM/UM. No entanto, eles observaram que os grupos NM e UM apresentaram aumento dos efeitos colaterais autonômicos em comparação com os grupos PM e IM.

Por fim, Peters *et al.* [64] estudaram a coorte STAR\*D para determinar se genes farmacocinéticos, incluindo os polimorfismos *CYP2C19*\*2, \*3 e \*17, poderiam afetar a resposta ou a tolerabilidade ao citalopram em pacientes com TDM não psicótico. O estudo não encontrou associação significativa entre o fenótipo PM e a resposta ou tolerabilidade ao citalopram em comparação com o fenótipo NM. Da mesma forma, Taranu *et al.* [65] examinaram 182 pacientes caucasianos com TDM tratados com venlafaxina no estudo METADAP (*Do Antidepressants Induce Metabolic Syndromes METADAP Study*), avaliando os polimorfismos *CYP2C19*\*2, \*3, \*4, \*5 e \*17. Os resultados indicaram que não houve diferenças significativas entre os grupos de fenótipo na resposta ao tratamento, conforme medido pela escala HDRS.

Quanto à resposta ao tratamento, entre os estudos selecionados que avaliaram esse desfecho, os pacientes com fenótipo SM também melhoraram suas condições após a farmacoterapia [39,40], embora aqueles com fenótipo NM tenham apresentado uma melhora mais pronunciada [40]. Essa relação foi confirmada por vários autores [26,33,53,54]. No entanto, resultados contrastantes também foram encontrados, não mostrando associação entre os polimorfismos do gene *CYP2C19* e uma melhor resposta ao tratamento [27,28,60,61,63,65].

Quanto à tolerabilidade do tratamento, determinada pela ocorrência de efeitos colaterais e reações adversas, entre os resultados revisados, os pacientes com TDM com o fenótipo SM apresentaram mais reações adversas e efeitos colaterais do que os pacientes com o fenótipo NM [40,42]. Outros estudos confirmaram [60] ou não encontraram diferenças [64] em relação à menor tolerabilidade ao tratamento no grupo SM. O mesmo foi observado em termos de melhora na função sexual após a terapia, com um estudo não encontrando diferença na melhora entre os grupos de fenótipo [40] e outro indicando que os grupos com fenótipo SM melhoraram mais do que os outros grupos [42].

Observou-se que os portadores dos polimorfismos associados à metabolização pobre ou intermediária tendem a ter melhores resultados ao tratamento, embora também apresentem mais reações adversas e efeitos colaterais. Porém, as divergências relatadas nos resultados reiteram a importância de padronizar o tratamento e seguir diretrizes de tipo de estudo para regular e entender melhor os elementos que podem gerar resultados divergentes em diferentes pesquisas.

### 3.5 Risco de Viés e Avaliação da Qualidade dos Artigos Selecionados

Os Apêndices B e C apresentam a análise do risco de viés e os resultados da determinação da qualidade dos artigos selecionados utilizando as diretrizes GRIPS (20 itens de 25) e STROPS (49 itens de 54), respectivamente. Dos artigos analisados pelo GRIPS, 100% (9) apresentaram pelo menos 75% (de 15 a 26 itens aplicáveis, dependendo do artigo, incluindo subitens) ou mais itens e foram considerados de boa qualidade [25,36,37,39–42,45,47]. A menor pontuação foi de 93,3% (14 itens) [25]. Dos estudos analisados pelo STROPS, 88,9% (8) apresentaram pelo menos 75% (de 35 a 50 itens aplicáveis, dependendo do artigo, incluindo subitens) ou mais itens e foram considerados de boa qualidade [36,37,39–42,45,47], enquanto a menor pontuação foi de 74,28% (26 itens e subitens aplicáveis) [25].

A maioria dos estudos incluídos nesta revisão sistemática são estudos farmacogenéticos. Portanto, foi crucial aplicar não apenas a diretriz GRIPS (Apêndice B), que é amplamente utilizada para avaliar a qualidade de estudos de predição de risco genético, mas também a STROPS (Apêndice C), que é mais adequada para estudos farmacogenéticos. Dessa forma, foi possível avaliar a qualidade dos estudos com maior precisão e clareza, proporcionando resultados mais transparentes.

Todos os artigos selecionados descreveram os critérios de elegibilidade dos participantes, exceto um [25], no qual os critérios não eram aplicáveis (banco de dados). Além disso, todos discutiram os resultados, generalizando e demonstrando a relevância de suas descobertas. No entanto, dois estudos não abordaram suas limitações [25,37]. Especificamente, no que diz respeito ao STROPS, apenas um estudo relatou claramente como realizou a qualidade de genotipagem das amostras [39], e apenas um demonstrou como foi realizada a amostragem [40].

Todas essas descobertas mostram que a qualidade dos artigos incluídos nesta revisão foi, de modo geral, adequada. No entanto, áreas específicas para melhoria podem ser identificadas para aplicação em estudos futuros, o que promoveria mais transparência para os resultados e permitiria a replicação e a generalização das descobertas por outros pesquisadores.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática revela variações notáveis nas frequências genótípicas e fenotípicas dos polimorfismos do gene *CYP2C19* entre pacientes com depressão maior (TDM) de diferentes populações, mesmo dentro do mesmo continente. Na Europa, o fenótipo NM (metabolizador normal) foi o mais comum, enquanto o PM (metabolizador pobre) foi o menos comum. Nas Américas, o fenótipo predominante variou entre NM e IM (metabolizador intermediário), com os menos comuns variando de PM a RM (metabolizador rápido) e UM (metabolizador ultrarrápido). Na Ásia, o IM foi o mais frequente, e o PM, menos frequente. Enquanto isso, na Turquia, uma região transcontinental, o NM foi o mais comum, e o PM foi o menos comum. Essa variabilidade provavelmente reflete diferenças nos polimorfismos específicos analisados, tamanhos de amostra (geralmente pequenos) e os distintos fatores étnicos, culturais e ambientais das populações estudadas.

As características clínicas também apresentaram alguma variabilidade. Um estudo identificou uma associação entre o alelo A do polimorfismo *CYP2C19*\*3 e o desenvolvimento do TDM. Entre os estudos que avaliaram a gravidade do transtorno, um não encontrou associação entre o polimorfismo *CYP2C19*\*2 e a gravidade inicial do TDM antes da farmacoterapia. Em contraste, outro observou que o grupo SM tinha escores iniciais mais altos na escala BDI-IA do que o grupo FM. Os parâmetros de avaliação metabólica também mostraram divergências. Alguns estudos relataram não haver diferenças significativas nas concentrações séricas de antidepressivos e seus metabólitos - como sertralina, desmetilsertralina, venlafaxina/O-desmetilvenlafaxina e bupropiona - entre os fenótipos. No entanto, um estudo descobriu que o grupo *CYP2C19* \*1/1 (NM) tinha concentrações plasmáticas de desmetilcitalopram mais altas em comparação com os portadores do alelo *CYP2C19*\*2, embora nenhuma diferença tenha sido observada nas concentrações de citalopram entre os dois grupos. Esses achados sugerem que os polimorfismos do gene *CYP2C19* podem influenciar a metabolização de alguns antidepressivos, como escitalopram e citalopram, mas não de outros, como sertralina/desmetilsertralina, venlafaxina/O-desmetilvenlafaxina e bupropiona, ressaltando a necessidade de considerar outros fatores que poderiam interferir nessa metabolização.

Os resultados da resposta ao tratamento foram mais consistentes entre os estudos revisados. Uma pesquisa demonstrou uma correlação significativa entre a presença do alelo *CYP2C19*\*2 e a melhora clínica após a farmacoterapia. Ao mesmo tempo, outro estudo

constatou que todos os grupos de fenótipos reduziram os escores da escala HAM-D e BDI-IA ao longo do tempo, embora o fenótipo SM tenha apresentado uma redução menos pronunciada em comparação com o fenótipo NM. Reações adversas e efeitos colaterais variaram entre os estudos. Um estudo relatou que os grupos PM e IM tratados apenas com escitalopram experimentaram mudanças mais significativas na excitação sexual em comparação com aqueles tratados com escitalopram e aripiprazol, enquanto outro estudo não encontrou diferenças na função sexual entre os grupos. Este último estudo também descobriu que o grupo SM tinha escores de efeitos colaterais significativamente mais altos e escores mais baixos na escala CGI-E do que o grupo NM.

Esta revisão apresentou algumas limitações. Embora todos os estudos tenham relatado frequências alélicas, genotípicas e fenotípicas — nosso foco principal — as populações estudadas variaram em características específicas e no número de participantes; por exemplo, algumas tinham um tamanho de amostra pequeno. Essas características e tamanhos de amostras diferentes podem limitar a generalização dos resultados desta revisão. Além disso, também houve heterogeneidade nos desfechos avaliados, onde alguns investigaram as concentrações plasmáticas de medicamentos e seus metabólitos, enquanto outros analisaram a resposta e a tolerabilidade ao tratamento. Por fim, nem todos os estudos analisaram os mesmos polimorfismos do *CYP2C19*, o que dificultou a análise abrangente de todos os fenótipos e genótipos.

No geral, a genotipagem para polimorfismos do gene *CYP2C19* possui um potencial significativo para personalizar o tratamento do TDM, uma vez que este gene desempenha um papel crucial no metabolismo de vários antidepressivos amplamente utilizados. No entanto, as divergências na literatura destacam a necessidade de mais pesquisas sobre esses polimorfismos. A padronização na seleção de polimorfismos a serem analisados, tamanhos de amostra maiores e maior diversidade étnica nos estudos poderiam gerar resultados mais representativos e precisos. Além disso, controlar fatores adicionais que influenciam os desfechos do tratamento é essencial para obter resultados mais confiáveis.

## REFERÊNCIAS

1. Wyska, E. Pharmacokinetic Considerations for Current State-of-the-Art Antidepressants. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019, 15, 831–847.
2. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; American Psychiatric Association, 2013; ISBN 0-89042-555-8.
3. Fang, Y.; Wu, Z. Advance in Diagnosis of Depressive Disorder. In; 2019; pp. 179–191.
4. Ferrari, A.J.; Santomauro, D.F.; Aali, A.; Abate, Y.H.; Abbafati, C.; Abbastabar, H.; Abd ElHafeez, S.; Abdelmasseh, M.; Abd-Elsalam, S.; Abdollahi, A.; *et al.* Global Incidence, Prevalence, Years Lived with Disability (YLDs), Disability-Adjusted Life-Years (DALYs), and Healthy Life Expectancy (HALE) for 371 Diseases and Injuries in 204 Countries and Territories and 811 Subnational Locations, 1990–2021: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet* 2024, 403, 2133–2161, doi:10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
5. Navneet Bains; Sara Abdijadid Major Depressive Disorder Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/> (accessed on 5 October 2024).
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Depression in Adults: Treatment and Management. Disponível online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583074/> (accessado em 5 Out. 2024).
7. Li, D.; Pain, O.; Fabbri, C.; Wong, W.L.E.; Lo, C.W.H.; Ripke, S.; Cattaneo, A.; Souery, D.; Dernovsek, M.Z.; Henigsberg, N.; *et al.* Meta-Analysis of *CYP2C19* and *CYP2D6* Metabolic Activity on Antidepressant Response from 13 Clinical Studies. *medRxiv* 2023, doi:10.1101/2023.06.26.23291890.
8. Palumbo, S.; Mariotti, V.; Pellegrini, S. A Narrative Review on Pharmacogenomics in Psychiatry: Scientific Definitions, Principles, and Practical Resources. *J Clin Psychopharmacol* 2024, 44, 49–56.
9. Rendic, S.; Guengerich, F.P. Survey of Human Oxidoreductases and Cytochrome P450 Enzymes Involved in the Metabolism of Xenobiotic and Natural Chemicals. *Chem Res Toxicol* 2015, 28, 38–42, doi:10.1021/tx500444e.

10. Zhao, M.; Ma, J.; Li, M.; Zhang, Y.; Jiang, B.; Zhao, X.; Huai, C.; Shen, L.; Zhang, N.; He, L.; *et al.* Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. *Int J Mol Sci* 2021, 22, 12808, doi:10.3390/ijms222312808.
11. Manikandan, P.; Nagini, S. Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review. *Curr Drug Targets* 2018, 19, doi:10.2174/1389450118666170125144557.
12. Ingelman-Sundberg, M. Human Drug Metabolising Cytochrome P450 Enzymes: Properties and Polymorphisms. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004, 369, 89–104, doi:10.1007/s00210-003-0819-z.
13. Nussbaum, R.L.; Willard, H.F. *Thompson & Thompson Genética Médica OITAVA EDIÇÃO*;
14. Baldacci, A.; Saguin, E.; Balcerac, A.; Mouchabac, S.; Ferreri, F.; Gaillard, R.; Colas, M.D.; Delacour, H.; Bourla, A. Pharmacogenetic Guidelines for Psychotropic Drugs: Optimizing Prescriptions in Clinical Practice. *Pharmaceutics* 2023, 15.
15. PharmGKB® *CYP2C19*. *PharmGKB®* 2024. Disponível online: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA124/overview> (accessado em 15 Set. 2024).
16. Bousman, C.A.; Stevenson, J.M.; Ramsey, L.B.; Sangkuhl, K.; Hicks, J.K.; Strawn, J.R.; Singh, A.B.; Ruaño, G.; Mueller, D.J.; Tsermpini, E.E.; *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*, *SLC6A4*, and *HTR2A* Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2023, 114, 51–68, doi:10.1002/cpt.2903.
17. Milosavljevic, F.; Bukvic, N.; Pavlovic, Z.; Miljevic, C.; Pešic, V.; Molden, E.; Ingelman-Sundberg, M.; Leucht, S.; Jukic, M.M. Association of *CYP2C19* and *CYP2D6* Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure. *JAMA Psychiatry* 2021, 78, 270, doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3643.
18. Botton, M.R.; Whirl-Carrillo, M.; Tredici, A.L. Del; Sangkuhl, K.; Cavallari, L.H.; Agúndez, J.A.G.; Duconge, J.; Lee, M.T.M.; Woodahl, E.L.; Claudio-Campos, K.; *et al.* PharmVar GeneFocus: *CYP2C19*. *Clin Pharmacol Ther* 2021, 109, 352–366, doi:10.1002/cpt.1973.

19. Robarge, J.D.; Li, L.; Desta, Z.; Nguyen, A.; Flockhart, D.A. The Star-Allele Nomenclature: Retooling for Translational Genomics. *Clin Pharmacol Ther* 2007, *82*, 244–248, doi:10.1038/sj.clpt.6100284.
20. Kalman, L.; Agúndez, J.; Appell, M.L.; Black, J.; Bell, G.; Boukouvala, S.; Bruckner, C.; Bruford, E.; Caudle, K.; Coulthard, S.; *et al.* Pharmacogenetic Allele Nomenclature: International Workgroup Recommendations for Test Result Reporting. *Clin Pharmacol Ther* 2016, *99*, 172–185, doi:10.1002/cpt.280.
21. Zhang, X.; Yu, T.; Li, X.; Li, X.; Huang, X.; Li, X.; He, L.; He, G.; Sun, X. Neither Cytochrome P450 Family Genes nor Neuroendocrine Factors Could Independently Predict the SSRIs Treatment in the Chinese Han Population. *Pharmacopsychiatry* 2014, *47*, 60–66, doi:10.1055/s-0033-1361095.
22. Zhang, N.; Ji, L.; Chen, Z.; An, L.; Ren, D.; Bi, Y.; Guo, Z.; Yuan, R.; Yuan, F.; Dong, Z.; *et al.* No Association between *CYP2C19* Genetic Polymorphism with Treatment Remission to Antidepressant Venlafaxine in Han Chinese Population. *Psychiatr Genet* 2020, *30*, 30–33, doi:10.1097/YPG.0000000000000246.
23. Torrellas, C.; Carril, J.C.; Cacabelos, R. Optimization of Antidepressant Use with Pharmacogenetic Strategies. *Curr Genomics* 2017, *18*, doi:10.2174/1389202918666170426164940.
24. Ramaraj, R.; Al-Mahayri, Z.N.; Saleous, R.; Abdel Aziz, K.; Al-Mugaddam, F.; Al-Sabousi, M.; Alhassani, A.; Ahbabi, N.A. Al; Stip, E.; Patrinos, G.P.; *et al.* The Utility of *CYP2D6* and *CYP2C19* Variants to Guide Pharmacological Treatment in Complex Unipolar Major Depression: A Pilot Longitudinal Study. *Psychiatric Quarterly* 2023, *94*, 435–447, doi:10.1007/s11126-023-10044-9.
25. Hahn, M.; Müller, D.J.; Roll, S.C. Frequencies of Genetic Polymorphisms of Clinically Relevant Gene-Drug Pairs in a German Psychiatric Inpatient Population. *Pharmacopsychiatry* 2021, *54*, 81–89, doi:10.1055/a-1312-7175.
26. Calabrò, M.; Fabbri, C.; Kasper, S.; Zohar, J.; Souery, D.; Montgomery, S.; Albani, D.; Forloni, G.; Ferentinos, P.; Rujescu, D.; *et al.* Metabolizing Status of *CYP2C19* in Response and Side Effects to Medications for Depression: Results from a Naturalistic Study.

*European Neuropsychopharmacology* 2022, 56, 100–111, doi:10.1016/j.euroneuro.2022.01.008.

27. Tsai, M.-H.; Lin, K.-M.; Hsiao, M.-C.; Shen, W.W.; Lu, M.-L.; Tang, H.-S.; Fang, C.-K.; Wu, C.-S.; Lu, S.-C.; Liu, S.C.; *et al.* Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 Enzymes Influence Metabolism of the Antidepressant Escitalopram and Treatment Response. *Pharmacogenomics* 2010, 11, 537–546, doi:10.2217/pgs.09.168.

28. Morinobu, S.; Tanaka, T.; Kawakatsu, S.; Totsuka, S.; Koyama, E.; Chiba, K.; Ishizaki, T.; Kubota, T. Effects of Genetic Defects in the *CYP2C19* Gene on the N-Demethylation of Imipramine, and Clinical Outcome of Imipramine Therapy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997, 51, 253–257, doi:10.1111/j.1440-1819.1997.tb02593.x.

29. Huezio-Diaz, P.; Perroud, N.; Spencer, E.P.; Smith, R.; Sim, S.; Viriding, S.; Uher, R.; Gunasinghe, C.; Gray, J.; Campbell, D.; *et al.* *CYP2C19* Genotype Predicts Steady State Escitalopram Concentration in GENDEP. *Journal of Psychopharmacology* 2012, 26, 398–407, doi:10.1177/0269881111414451.

30. Shubbar, Q.; Alchakee, A.; Issa, K.W.; Adi, A.J.; Shorbagi, A.I.; Saber-Ayad, M. From Genes to Drugs: *CYP2C19* and Pharmacogenetics in Clinical Practice. *Front Pharmacol* 2024, 15, doi:10.3389/fphar.2024.1326776.

31. Vos, C.F.; ter Hark, S.E.; Schellekens, A.F.A.; Spijker, J.; van der Meij, A.; Grotenhuis, A.J.; Mihaescu, R.; Kievit, W.; Donders, R.; Aarnoutse, R.E.; *et al.* Effectiveness of Genotype-Specific Tricyclic Antidepressant Dosing in Patients With Major Depressive Disorder. *JAMA Netw Open* 2023, 6, e2312443, doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.12443.

32. Magavern, E.F.; van Heel, D.A.; Smedley, D.; Caulfield, M.J. *CYP2C19* Loss-of-function Alleles Are Not Associated with Higher Prevalence of Gastrointestinal Bleeds in Those Who Have Been Prescribed Antidepressants: Analysis in a British-South Asian Cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2023, 89, 3432–3438, doi:10.1111/bcp.15762.

33. Arnone, D.; Omar, O.; Arora, T.; Östlundh, L.; Ramaraj, R.; Javaid, S.; Govender, R.D.; Ali, B.R.; Patrinos, G.P.; Young, A.H.; *et al.* Effectiveness of Pharmacogenomic Tests Including *CYP2D6* and *CYP2C19* Genomic Variants for Guiding the Treatment of Depressive Disorders: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Neurosci Biobehav Rev* 2023, 144, 104965, doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104965.

34. Janssens, A.C.J.; Ioannidis, J.P.; van Duijn, C.M.; Little, J.; Khoury, M.J. Strengthening the Reporting of Genetic Risk Prediction Studies: The GRIPS Statement. *European Journal of Human Genetics* 2011, *19*, 833–836, doi:10.1038/ejhg.2011.25.
35. Chaplin, M.; Kirkham, J.J.; Dwan, K.; Sloan, D.J.; Davies, G.; Jorgensen, A.L. Strengthening the Reporting Of Pharmacogenetic Studies: Development of the STROPS Guideline. *PLoS Med* 2020, *17*, e1003344, doi:10.1371/journal.pmed.1003344.
36. Uckun, Z.; Baskak, B.; Ozel-Kizil, E.T.; Ozdemir, H.; Ozguven, H.D.; Suzen, H.S. The Impact of *CYP2C19* Polymorphisms on Citalopram Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder. *J Clin Pharm Ther* 2015, *40*, 672–679, doi:10.1111/jcpt.12320.
37. Yuce-Artun, N.; Baskak, B.; Ozel-Kizil, E.T.; Ozdemir, H.; Uckun, Z.; Devrimci-Ozguven, H.; Suzen, H.S. Influence of *CYP2B6* and *CYP2C19* Polymorphisms on Sertraline Metabolism in Major Depression Patients. *Int J Clin Pharm* 2016, *38*, 388–394, doi:10.1007/s11096-016-0259-8.
38. Montané Jaime, L.K.; Paul, J.; Lalla, A.; Legall, G.; Gaedigk, A. Impact of *CYP2D6* on Venlafaxine Metabolism in Trinidadian Patients with Major Depressive Disorder. *Pharmacogenomics* 2018, *19*, 197–212, doi:10.2217/pgs-2017-0142.
39. Świechowski, R.; Jeleń, A.; Pietrzak, J.; Gałęcki, P.; Szmajda-Krygier, D.; Balcerczak, E. The Influence of *CYP2C19*\*2 and *CYP3A5*\*3 Variants on the Development of Depression and Effectiveness of Therapy: A Preliminary Study. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021, *142*, 112055, doi:10.1016/j.biopha.2021.112055.
40. Joković, D.; Milosavljević, F.; Stojanović, Z.; Šupić, G.; Vojvodić, D.; Uzelac, B.; Jukić, M.M.; Ćurčin, A.P. *CYP2C19* Slow Metabolizer Phenotype Is Associated with Lower Antidepressant Efficacy and Tolerability. *Psychiatry Res* 2022, *312*, 114535, doi:10.1016/j.psychres.2022.114535.
41. Zhang, T.; Rao, Q.; Lin, K.; He, Y.; Cai, J.; Yang, M.; Xu, Y.; Hou, L.; Lin, Y.; Liu, H. *CYP2C19*-Rs4986893 Confers Risk to Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder in the Han Chinese Population Whereas ABCB1-Rs1045642 Acts as a Protective Factor. *BMC Psychiatry* 2023, *23*, 69, doi:10.1186/s12888-022-04514-w.
42. Islam, F.; Magarbeh, L.; Elsheikh, S.S.M.; Kloiber, S.; Espinola, C.W.; Bhat, V.; Frey, B.N.; Milev, R.; Soares, C.N.; Parikh, S. V; *et al.* Influence of *CYP2C19* , *CYP2D6* , and

*ABCB1* Gene Variants and Serum Levels of Escitalopram and Aripiprazole on Treatment-Emergent Sexual Dysfunction: A Canadian Biomarker Integration Network in Depression 1 (CAN-BIND 1) Study. *The Canadian Journal of Psychiatry* 2024, 69, 183–195, doi:10.1177/07067437231203433.

43. Kennedy, S.H.; Lam, R.W.; Rotzinger, S.; Milev, R. V.; Blier, P.; Downar, J.; Evans, K.R.; Farzan, F.; Foster, J.A.; Frey, B.N.; *et al.* Symptomatic and Functional Outcomes and Early Prediction of Response to Escitalopram Monotherapy and Sequential Adjunctive Aripiprazole Therapy in Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2019, 80, doi:10.4088/JCP.18m12202.

44. Sidney Kennedy Canadian Biomarker Integration Network for Depression Study (CAN-BIND-1) Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01655706?term=NCT01655706&rank=1> (accessed on 5 October 2024).

45. Kharasch, E.D.; Lenze, E.J. Pharmacogenetic Influence on Stereoselective Steady-State Disposition of Bupropion. *Drug Metabolism and Disposition* 2024, 52, 455–466, doi:10.1124/dmd.124.001697.

46. Washington University School of Medicine Clinical Study of Generic and Brand Bupropion in Depression (BALANCE) Available online: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02209597?term=NCT02209597&rank=1> (accessed on 5 October 2024).

47. Jaime, L.K.M.; Paul, J.; Lalla, A.; Legall, G.; Gaedigk, A. Impact of CYP2D6 on Venlafaxine Metabolism in Trinidadian Patients with Major Depressive Disorder. *Pharmacogenomics* 2018, 19, 197–212, doi:10.2217/pgs-2017-0142.

48. Sim, S.C.; Nordin, L.; Andersson, T.M. -L.; Viriding, S.; Olsson, M.; Pedersen, N.L.; Ingelman-Sundberg, M. Association between *CYP2C19* Polymorphism and Depressive Symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 2010, 153B, 1160–1166, doi:10.1002/ajmg.b.31081.

49. Calleja, S.; Zubiaur, P.; Ochoa, D.; Villapalos-García, G.; Mejia-Abril, G.; Soria-Chacartegui, P.; Navares-Gómez, M.; de Miguel, A.; Román, M.; Martín-Vílchez, S.; *et al.* Impact of Polymorphisms in CYP and UGT Enzymes and ABC and SLC01B1 Transporters

on the Pharmacokinetics and Safety of Desvenlafaxine. *Front Pharmacol* 2023, 14, doi:10.3389/fphar.2023.1110460.

50. Joas, E.; Jonsson, L.; Viktorin, A.; Smedler, E.; Pålsson, E.; Goodwin, G.M.; Landén, M. Effect of *CYP2C19* Polymorphisms on Antidepressant Prescription Patterns and Treatment Emergent Mania in Bipolar Disorder. *Pharmacogenomics Journal* 2023, 23, 28–35, doi:10.1038/s41397-022-00294-4.

51. Veldic, M.; Ahmed, A.T.; Blacker, C.J.; Geske, J.R.; Biernacka, J.M.; Borreggine, K.L.; Moore, K.M.; Prieto, M.L.; Voort, J.L. Vande; Croarkin, P.E.; *et al.* Cytochrome P450 2C19 Poor Metabolizer Phenotype in Treatment Resistant Depression: Treatment and Diagnostic Implications. *Front Pharmacol* 2019, 10, doi:10.3389/fphar.2019.00083.

52. Collins, A.R.; Kung, S.; Ho, J.T.; Wright, J.A.; Dammen, K.C.; Johnson, E.K.; Lapid, M.I.; Leung, J.G. Pharmacogenetic Testing in Psychiatric Inpatients with Polypharmacy Is Associated with Decreased Medication Side Effects but Not via Medication Changes. *J Psychiatr Res* 2020, 126, 105–111, doi:10.1016/j.jpsychires.2020.05.002.

53. Hall-Flavin, D.K.; Winner, J.G.; Allen, J.D.; Carhart, J.M.; Proctor, B.; Snyder, K.A.; Drews, M.S.; Eisterhold, L.L.; Geske, J.; Mrazek, D.A. Utility of Integrated Pharmacogenomic Testing to Support the Treatment of Major Depressive Disorder in a Psychiatric Outpatient Setting. *Pharmacogenet Genomics* 2013, 23, 535–548, doi:10.1097/FPC.0b013e3283649b9a.

54. Zastrozhin, M.S.; Skryabin, V.Yu.; Rwere, F.; Petukhov, A.E.; Pankratenko, E.P.; Pozdniakov, S.A.; Ivanchenko, V.A.; Noskov, V. V; Zaytsev, I.A.; Vinokurova, N. V; *et al.* Influence of *CYP2C19*\*17 Genetic Polymorphism on the Steady-State Concentration of Escitalopram in Patients with Recurrent Depressive Disorder. *Psychopharmacol. Bull.* 2022, 52, 8–19.

55. Kim, J.H.; Hong, S.J.; Cha, J.J.; Lim, S.; Joo, H.J.; Park, J.H.; Yu, C.W.; Ahn, T.H.; Jeong, Y.H.; Kim, B.K.; *et al.* Impact of Proton Pump Inhibitor Use on Clinical Outcomes in East Asian Patients Receiving Clopidogrel Following Drug-Eluting Stent Implantation. *BMC Med* 2024, 22, doi:10.1186/s12916-024-03549-y.

56. Xi, Z.; Wang, Y.; Lu, Q.; Qiu, H.; Gao, Y.; Gao, A.; Gao, R. Implementation of *CYP2C19* Genotyping and Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention

in East Asian Patients Treated with Oral P2Y12 Inhibitors. *Thromb Res* 2023, 228, 85–93, doi:10.1016/j.thromres.2023.05.023.

57. Athreya, A.P.; Neavin, D.; Carrillo-Roa, T.; Skime, M.; Biernacka, J.; Frye, M.A.; Rush, A.J.; Wang, L.; Binder, E.B.; Iyer, R.K.; *et al.* Pharmacogenomics-Driven Prediction of Antidepressant Treatment Outcomes: A Machine-Learning Approach With Multi-Trial Replication. *Clin Pharmacol Ther* 2019, 106, 855–865, doi:10.1002/cpt.1482.

58. Kanders, S.H.; Pisanu, C.; Bandstein, M.; Jonsson, J.; Castelao, E.; Pistis, G.; Gholam-Rezaee, M.; Eap, C.B.; Preisig, M.; Schiöth, H.B.; *et al.* A Pharmacogenetic Risk Score for the Evaluation of Major Depression Severity under Treatment with Antidepressants. *Drug Dev Res* 2020, 81, 102–113, doi:10.1002/ddr.21609.

59. Siwek, M.; Krupa, A.J.; Woron, J. Interactions between Grapefruit Juice and Psychotropic Medications: An Update of the Literature and an Original Case Series. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024, 20, 333–345, doi:10.1080/17425255.2024.2352468.

60. Zastrozhin, M.S.; Skryabin, V.Y.; Petukhov, A.E.; Torrado, M. V; Pankratenko, E.P.; Zastrozhina, A.K.; Grishina, E.A.; Ryzhikova, K.A.; Shipitsyn, V. V; Bryun, E.A.; *et al.* Effects of *CYP2C19* Genetic Polymorphism on the Steady-State Concentration of Citalopram in Patients with Major Depressive Disorder. *Pharmacogenomics Journal* 2021, 21, 435–439, doi:10.1038/s41397-021-00219-7.

61. Schosser, A.; Serretti, A.; Souery, D.; Mendlewicz, J.; Zohar, J.; Montgomery, S.; Kasper, S. European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) - Where Have We Gone so Far: Review of Clinical and Genetic Findings. *European Neuropsychopharmacology* 2012, 22, 453–468.

62. Serretti, A.; Calati, R.; Massat, I.; Linotte, S.; Kasper, S.; Lecrubier, Y.; Sens-Espel, R.; Bollen, J.; Zohar, J.; Berlo, J.; *et al.* Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, *CYP2C19* and CYP2D6 Genes Are Not Associated with Response and Remission in a Sample of Depressive Patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2009, 24, 250–256, doi:10.1097/YIC.0b013e32832e5b0d.

63. Ng, C.; Sarris, J.; Singh, A.; Bousman, C.; Byron, K.; Peh, L.H.; Smith, D.J.; Tan, C.H.; Schweitzer, I. Pharmacogenetic Polymorphisms and Response to Escitalopram and Venlafaxine over 8 Weeks in Major Depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 2013, 28, 516–522, doi:10.1002/hup.2340.

64. Peters, E.J.; Slager, S.L.; Kraft, J.B.; Jenkins, G.D.; Reinalda, M.S.; McGrath, P.J.; Hamilton, S.P. Pharmacokinetic Genes Do Not Influence Response or Tolerance to Citalopram in the STAR\*D Sample. *PLoS One* 2008, 3, e1872, doi:10.1371/journal.pone.0001872.
65. Taranu, A.; Colle, R.; Gressier, F.; Asmar, K. El; Becquemont, L.; Corruble, E.; Verstuyft, C. Should a Routine Genotyping of CYP2D6 and CYP2C19 Genetic Polymorphisms Be Recommended to Predict Venlafaxine Efficacy in Depressed Patients Treated in Psychiatric Settings? *Pharmacogenomics* 2017, 18, 639–650, doi:10.2217/pgs-2017-0003.

## APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.

(continua)

Autor	Ano	Título	País	Motivo da exclusão
Huezo-Diaz <i>et al</i>	2011	<i>CYP2C19</i> genotype predicts steady state escitalopram concentration in GENDEP	Bélgica, Croácia, Dinamarca, Inglaterra, Alemanha, Itália, Polônia, Eslovênia, Reino Unido	Dados incompletos
Honeycutt <i>et al</i>	2022	A Double-Blind Randomized Trial to Investigate Mechanisms of Antidepressant-Related Dysfunctional Arousal in Depressed or Anxious Youth at Familial Risk for Bipolar Disorder	Estados Unidos	Tipo de estudo inadequado
Kanders <i>et al</i>	2020	A pharmacogenetic risk score for the evaluation of major depression severity under treatment with antidepressants	Suíça	Dados incompletos
Sim <i>et al</i>	2010	Association between <i>CYP2C19</i> polymorphism and depressive symptoms	Suécia	População inadequada
Schenk <i>et al</i>	2008	Association of graded allele-specific changes in <i>CYP2D6</i> function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients	Holanda	Dados incompletos
Ji <i>et al</i>	2014	Citalopram and escitalopram plasma drug and metabolite concentrations: genome-wide associations	Estados Unidos	Dados incompletos

## APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Motivo da exclusão
<i>Veldic et al</i>	2019	Cytochrome P450 2C19 Poor Metabolizer Phenotype in Treatment Resistant Depression: Treatment and Diagnostic Implications	Estados Unidos	Dados incompletos
<i>Serretti et al</i>	2009	Cytochrome P450 <i>CYP1A2</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> and <i>CYP2D6</i> genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients	Bélgica, Israel, Áustria	Dados incompletos
<i>Zastrozhin et al</i>	2021	Effects of <i>CYP2C19</i> genetic polymorphism on the steady-state concentration of citalopram in patients with major depressive disorder	Rússia	População inadequada
<i>Morinobu et al</i>	1997	Effects of genetic defects in the <i>CYP2C19</i> gene on the N-demethylation of imipramine, and clinical outcome of imipramine therapy	Japão	Dados incompletos
<i>Matthaei et al</i>	2021	Effects of Genetic Polymorphism in <i>CYP2D6</i> , <i>CYP2C19</i> , and the Organic Cation Transporter <i>OCT1</i> on Amitriptyline Pharmacokinetics in Healthy Volunteers and Depressive Disorder Patients	Alemanha	Dados incompletos
<i>Arias et al</i>	2005	Evidence for a combined genetic effect of the 5-HT1A receptor and serotonin transporter genes in the clinical outcome of major depressive patients treated with citalopram	Espanha	Dados incompletos
<i>Tsai et al</i>	2010	Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response	China	Dados incompletos

## APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Motivo da exclusão
<i>Barthi et al</i>	2024	Impact of Cytochrome P450 Genetic Variation on Patient-Reported Symptom Improvement and Side Effects Among Children and Adolescents Treated with Fluoxetine	Canadá	Dados incompletos
<i>Zastrozhin et al</i>	2021	Impact of the Omics-Based Biomarkers on the Fluvoxamine's Steady-State Concentration, Efficacy and Safety in Patients with Affective Disorders Comorbid with Alcohol Use Disorder	Rússia	População inadequada
<i>Ruaño et al</i>	2008	Increased carrier prevalence of deficient <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> and <i>CYP2D6</i> alleles in depressed patients referred to a tertiary psychiatric hospital	Estados Unidos	Dados incompletos
<i>Zastrozhin et al</i>	2022	Influence of <i>CYP2C19</i> *17 Genetic Polymorphism on the Steady-State Concentration of Escitalopram in Patients with Recurrent Depressive Disorder	Rússia	População inadequada
<i>Calabrò et al</i>	2022	Metabolizing status of <i>CYP2C19</i> in response and side effects to medications for depression: Results from a naturalistic study	Não identificado	Dados incompletos
<i>Zhang et al</i>	2014	Neither Cytochrome P450 Family Genes nor Neuroendocrine Factors could Independently Predict the SSRIs Treatment in the Chinese Han Population	China	Dados incompletos

## APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Motivo da exclusão
<i>Zhang et al</i>	2020	No association between <i>CYP2C19</i> genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population	China	Dados incompletos
<i>Torrellas et al</i>	2017	Optimization of Antidepressant Use with Pharmacogenetic Strategies	Espanha	Dados incompletos
<i>Docherty et al</i>	2020	Pathway-based polygene risk for severe depression implicates drug metabolism in CONVERGE	China	Dados incompletos
<i>Ng et al</i>	2013	Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression	Austrália e China	Dados incompletos
<i>Collins et al</i>	2020	Pharmacogenetic testing in psychiatric inpatients with polypharmacy is associated with decreased medication side effects but not via medication changes	Estados Unidos	Dados incompletos
<i>Poweleit et al</i>	2019	Pharmacogenetics of sertraline tolerability and response in pediatric anxiety and depressive disorders	Estados Unidos	Dados incompletos
<i>Athreya et al</i>	2019	Pharmacogenomics-Driven Prediction of Antidepressant Treatment Outcomes: A Machine-Learning Approach with Multi-trial Replication	Estados Unidos	Dados incompletos
<i>Peters et al</i>	2008	Pharmacokinetic Genes Do Not Influence Response or Tolerance to Citalopram in the STAR*D Sample	Não identificado	Dados incompletos
<i>Ruaño et al</i>	2011	Physiogenomic analysis of CYP450 drug metabolism correlates dyslipidemia with pharmacogenetic functional status in psychiatric patients	Estados Unidos	Dados incompletos

## APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.

(continuação)

Autor	Ano	Título	País	Motivo da exclusão
<i>Roll et al</i>	2022	Rates of Divergent Pharmacogenes in a Psychiatric Cohort of Inpatients with Depression—Arguments for Preemptive Testing	Alemanha	Dados incompletos
<i>Magalhães et al</i>	2020	Real-World Clinical Characterization of Subjects With Depression Treated With Antidepressant Drugs Focused on (Non-)Genetic Factors, Pharmacokinetics, and Clinical Outcomes: GnG-PK/PD-AD Study	Portugal	Dados incompletos
<i>Menke et al</i>	2019	Roadmap for Routine Pharmacogenetic Testing in a Psychiatric University Hospital	Alemanha	Dados incompletos
<i>Taranu et al</i>	2017	Should a routine genotyping of <i>CYP2D6</i> and <i>CYP2C19</i> genetic polymorphisms be recommended to predict venlafaxine efficacy in depressed patients treated in psychiatric settings?	França	Dados incompletos
<i>Höfer et al</i>	2012	The impact of Cytochrome P450 <i>CYP1A2</i> , <i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> and <i>CYP2D6</i> genes on suicide attempt and suicide risk—a European multicentre study on treatment-resistant major depressive disorder	Áustria, Israel, Bélgica, França, Itália	Dados incompletos
<i>Ramaraj et al</i>	2023	The Utility of <i>CYP2D6</i> and <i>CYP2C19</i> Variants to Guide Pharmacological Treatment in Complex Unipolar Major Depression: A Pilot Longitudinal Study	Emirados Árabes Unidos	Dados incompletos
<i>Ariefdjohan et al</i>	2021	The Utility of Pharmacogenetic-Guided Psychotropic Medication Selection for Pediatric Patients: A Retrospective Study	Não identificado	Dados incompletos

**APÊNDICE A - ESTUDOS EXCLUÍDOS E O MOTIVO DA EXCLUSÃO.**

(conclusão)

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Título</b>	<b>País</b>	<b>Motivo da exclusão</b>
Hall-Flavin <i>et al</i>	2013	Utility of integrated pharmacogenomic testing to support the treatment of major depressive disorder in a psychiatric outpatient setting	Estados Unidos	Dados incompletos





## APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ GRIPS ADAPTADA.

(continuação)

Section/Topic	Uckun <i>et al.</i> , 2015	Yuce-Artun <i>et al.</i> , 2016	Montané <i>et al.</i> , 2018	Hahn <i>et al.</i> , 2021	Świechowski <i>et al.</i> , 2021	Joković <i>et al.</i> , 2022	Zhang <i>et al.</i> , 2023	Islam <i>et al.</i> , 2024	Kharasch <i>et al.</i> , 2024	
<b>Analysis: Missing data</b>	x	NA	x	NA	NA	x	NA	x	x	
<b>Analysis: Statistical methods</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	
<b>Analysis: Other</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Results</b>										
<b>Participants</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Descriptives: Population</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	

## APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ GRIPS ADAPTADA.

(continuação)

Section/Topic	Uckun <i>et al</i> , 2015	Yuce-Artun <i>et al</i> , 2016	Montané <i>et al</i> , 2018	Hahn <i>et al</i> , 2021	Świechowski <i>et al</i> , 2021	Joković <i>et al</i> , 2022	Zhang <i>et al</i> , 2023	Islam <i>et al</i> , 2024	Kharasch <i>et al</i> , 2024	
<b>Descriptives: Model estimates</b>	16) Report unadjusted associations between the variables in the risk model(s) and the outcome. Report adjusted estimates and their precision from the full risk model(s) for each variable.									
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	
<b>Risk distributions</b>	17) Reports the predicted risk distribution and/or its scores.									
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	
<b>Assessment</b>	18) Report measures of model fit and predictive ability, and any other performance measures, if pertinent.									
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	
<b>Validation</b>	19) Report any validation of the risk model(s).									
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x	NA	NA	
<b>Other analyses</b>	20) Present results of any subgroup, interaction, or exploratory analyses, whenever pertinent.									
	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
<b>Discussion</b>										
<b>Limitations</b>	21) Discuss limitations and assumptions of the study, particularly those concerning study design, selection of participants, and measurements and analyses, and discuss their impact on the results of the study.									
	x		x		x	x	x	x	x	

**APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ GRIPS ADAPTADA.**

(conclusão)

Section/Topic	Uckun <i>et al.</i> , 2015	Yuce-Artun <i>et al.</i> , 2016	Montané <i>et al.</i> , 2018	Hahn <i>et al.</i> , 2021	Świechowski <i>et al.</i> , 2021	Joković <i>et al.</i> , 2022	Zhang <i>et al.</i> , 2023	Islam <i>et al.</i> , 2024	Kharasch <i>et al.</i> , 2024
<b>Interpretation</b>									
		22) Give an overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence.							
<b>Generalizability</b>									
		23) Discuss the generalizability and, if pertinent, the health care relevance of the study results.							

Nota: x = Presente; NA = Não aplicável.

## APÊNDICE C - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ STROPS ADAPTADA.

(continua)

Section/Topic	Uckun <i>et al.</i> , 2015	Yuce-Artun <i>et al.</i> , 2016	Montané <i>et al.</i> , 2018	Hahn <i>et al.</i> , 2021	Świechowski <i>et al.</i> , 2021	Joković <i>et al.</i> , 2022	Zhang <i>et al.</i> , 2023	Islam <i>et al.</i> , 2024	Kharasch <i>et al.</i> , 2024
<b>Methods</b>									
<b>Study design</b>	6) Present key elements of study design early in the paper.								
	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Setting</b>	7) Describe the setting, locations and relevant dates, including periods of recruitment, follow-up, and data collection.								
	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Participants</b>	8) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. For a cohort study, describe methods of follow-up. For a case-control study, state whether true controls or population controls were used. Give the rationale for the choice of cases and controls.								
	x	x	x	NA	x	x	x	x	x
	9) Report the drug and regime participants were exposed to, and the length of exposure.								
	x	x	x	NA	x	NA	NA	x	x











## APÊNDICE C - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ STROPS ADAPTADA.

(continuação)

Section/Topic	Uckun <i>et al.</i> , 2015	Yuce-Artun <i>et al.</i> , 2016	Montané <i>et al.</i> , 2018	Hahn <i>et al.</i> , 2021	Świechowski <i>et al.</i> , 2021	Joković <i>et al.</i> , 2022	Zhang <i>et al.</i> , 2023	Islam <i>et al.</i> , 2024	Kharasch <i>et al.</i> , 2024
32) Describe any methods used to address multiple comparisons or to control risk of false positive results due to a) multiple genetic variants b) multiple outcomes c) multiple assumptions regarding mode of inheritance	x	x	x	x	x	x	x	x	x
33) Describe any methods used to adjust for extent of adherence in the analyses.	NA	NA	x	NA		x	NA	x	
<b>Results</b>									
<b>Participants</b>									
34) Report the numbers of individuals at each stage of the study – e.g., numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>SNPs</b>									
35) Report any SNPs that were excluded from analysis, and provide reasons for these exclusions.	x	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<b>Descriptive data</b>									
36) Give characteristics of study participants (e.g., demographic, clinical, social, ethnicity) and information on potential confounders.	x	x	x	x	x	x	x	x	x
37) Cohort study – Summarize follow-up time, e.g. average and/or total amount.	NA	NA	x	NA	NA	x	NA	x	x





**APÊNDICE C - AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DOS ARTIGOS DE ACORDO COM A DIRETRIZ STROPS ADAPTADA.**

(conclusão)

<b>Section/Topic</b>	<i>Uckun et al., 2015</i>	<i>Yuce-Artun et al., 2016</i>	<i>Montané et al., 2018</i>	<i>Hahn et al., 2021</i>	<i>Świechowski et al., 2021</i>	<i>Joković et al., 2022</i>	<i>Zhang et al., 2023</i>	<i>Islam et al., 2024</i>	<i>Kharasch et al., 2024</i>
<b>Other information</b>									
<b>Study registration</b>	51) State whether the study has been registered. If the study has been registered, provide details of the registry.								
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	x x
<b>Ethical approval</b>	52) Report whether ethical approval was obtained for the collection of genetic data.								
	x	x	x	x	x	x	x	x	x x
<b>Funding</b>	53) Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based.								
	x	x	x		x	x	x	x	x x
<b>Databases</b>	54) State whether databases for the analysed data are or will become publicly available and if so, how they can be accessed.								
	NA	NA	x		NA	NA	x	x	x x

Nota: x = Presente; NA = Não aplicável.