

Tabela 1 – Perfil de metabolização do paciente para as diferentes drogas pertencentes às diversas classes de psicofármacos.

Classe de Droga	Metabolizador Ultra-Rápido	Metabolizador Extensivo/Normal	Metabolizador Intermediário	Metabolizador Lento/Pobre
SSRI		Vilazodona	Citalopram Escitalopram Sertralina	Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina Vortioxetina
Estabilizador de Humor		Ácido Valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital		
Outros Antidepressivos	Agomelatina	Desvenlafaxina Levomilnacipran Reboxetina Trazodona		Duloxetina Maprotilina Mianserina Mirtazapina Nefazodona Venlafaxina
Antipsicóticos Típicos	Trifluoperazina Loxapina	Levomeprazina Tiotixeno		Clorpromazina Flufenazina Haloperidol Perfenazina Pimozida Tioridazina
Antipsicóticos Atípicos	Asenapina	Lurasidone Quetiapina Ziprasidona		Aripiprazol Clozapina Olanzapina Paliperidona Risperidona
Antidepressivos tricíclicos				Amitriptilina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina
Benzodiazepínicos		Alprazolam Bromazepam Buspirona Clobazam Clonazepam Clorazepato Clordiazepóxido Clonazepam	Diazepam	

		Estazolam Flunitrazepam Flurazepam Lorazepam Midazolam Nitrazepam Zolpidem Zopiclona		
TDAH		Armodafinil Guanfacina Modafinil		Anfetamina Atomoxetina Dextroanfetamina Metilfenidato

Tabela 2 – Fármacos que podem apresentar concentrações plasmáticas diminuídas e correspondente falha no tratamento devido à Hiperindução da via enzimática CYP1A2.

Classe de Droga	Fármacos que podem apresentar diminuição das concentrações plasmáticas devido ao genótipo de Hiperindução do CYP1A2
SSRI	Fluvoxamina
Outros Antidepressivos	Agomelatina Duloxetina Mirtazapina Trazodona
Antipsicóticos Típicos	Clorpromazina Haloperidol Loxapina Tioridazina Trifluoperazina
Antipsicóticos Atípicos	Asenapina Clozapina Olanzapina
Antidepressivos tricíclicos	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Nortriptilina

Resultados por Classe de Droga

As tabelas seguintes mostram o perfil de metabolização do paciente e a sua relação com os vários princípios ativos, dentro das diversas classes de medicamentos psiquiátricos. É, ainda, apresentado nas tabelas duas referências bibliográficas diferentes que indicam uma conduta a ser tomada tendo em conta o perfil de metabolização do paciente:

- a) José de Leon, Scott Armstrong, Kelly Cozza. *Clinical References for Psychiatrists for the Use of Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19*. Psychosomatics 47:1, January-February 2006.
 - b) Psychiogene Drug Metabolism Panel Combined. AIBIOTECH. 2014.
- Foram consultadas outras referências bibliográficas e foi verificada consistência e coerência entre os vários autores, com relação a condutas, perfil genético e perfil metabólico:
- c) JK Hicks *et al.*, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. Clinical pharmacology & Therapeutics | VOLUME 93 NUMBER 5 | May 2013.
 - d) CF Samer *et al.*, Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. Mol Diagn Ther 17: 165–184. 2013.
 - e) The Pharmacogenomics Knowledgebase. <https://www.pharmgkb.org/>.

IMPORTANTE: As referências citadas têm um carácter informativo, não pretendendo de forma alguma influenciar o próprio paciente a automedicar-se.

A PRESCRIÇÃO DE QUALQUER MEDICAMENTO DEVE SER SEMPRE REALIZADA PELO SEU MÉDICO. Ainda, as condutas apontadas pelas referências bibliográficas são meramente sugestivas, não indicando que o médico deva prescrever medicamentos com exatamente a mesma forma e dosagem das referências citadas. A TOMADA DE DECISÃO COM RELAÇÃO A PRESCRIÇÃO E POSOLOGIA DOS MEDICAMENTOS PSIQUIÁTRICOS DEVE SER SEMPRE DO SEU MÉDICO.

Tabela 1 - Perfil de metabolização de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (SSRIs).

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Citalopram	Intermediário (CYP2C19)	Prescrever 84% da dose inicial recomendada	-
Escitalopram	Intermediário (CYP2C19)	Monitorar para efeitos adversos	-
Fluoxetina	Lento (CYP2D6)	Utilizar antidepressivo não metabolizado por CYP2D6	Fluoxetina inibe CYP2D6, cuidados com efeitos colaterais
Fluvoxamina	Lento (CYP2D6)	Utilizar antidepressivo não metabolizado por CYP2D6	Fluvoxamina inibe CYP2D6, cuidados com efeitos colaterais
Paroxetina	Lento (CYP2D6)	Utilizar antidepressivo não metabolizado por CYP2D6	Paroxetina inibe CYP2D6, cuidados com efeitos colaterais
Sertralina	Intermediário (CYP2C19)	Prescrever 90% da dose inicial recomendada	-
Vilazodona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Vortioxetina	Lento (CYP2D6)	-	-

Tabela 2 - Perfil de metabolização de Estabilizadores de Humor.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Ácido Valproico	Normal (CYP2C9)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Carbamazepina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Fenitoína	Normal (CYP2C9)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Fenobarbital	Normal (CYP2C9)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula

Tabela 3 - Perfil de metabolização de Outros Antidepressivos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Agomelatina	Ultra-Rápido (CYP1A2)	-	-
Desvenlafaxina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Duloxetina	Lento (CYP2D6)	Risco para acúmulo da droga no organismo	-
Levomilnacipran	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Maprotilina	Lento (CYP2D6)	-	-
Mianserina	Lento (CYP2D6)	-	-
Mirtazapina	Lento (CYP2D6)	-	Uso concorrente com indutores ou inibidores do CYP450 pode alterar as doses plasmáticas da droga
Mianserina	Lento (CYP2D6)	-	-
Nefazodona	Lento (CYP2D6)	-	-
Reboxetina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Trazodona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Venlafaxina	Lento (CYP2D6)	Se necessário Venlafaxina, usar doses baixas	Prescrever 70% da dose inicial recomendada

Tabela 4 - Perfil de metabolização de Antipsicóticos Típicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Clorpromazina	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	-
Haloperidol	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	Prescrever 75% da dose inicial recomendada
Flufenazina	Lento (CYP2D6)	-	-
Levomepromazina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Loxapina	Ultra-Rápido (CYP1A2)	-	-
Perfemazina	Lento (CYP2D6)	-	-
Pimozida	Lento (CYP2D6)	-	-
Tiotixeno	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Tioridazina	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	Não deve ser prescrito com fluoxetina, ou no mínimo aguardar 5 semanas após a descontinuação da fluoxetina
Trifluoperazina	Ultra-Rápido (CYP1A2)	-	-

Tabela 5 - Perfil de metabolização de Antipsicóticos Atípicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Aripiprazol	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	Prescrever 50% da dose inicial recomendada
Asenapina	Ultra-Rápido (CYP1A2)	-	-
Clozapina	Lento (CYP2D6)	-	Prescrever 80% da dose inicial recomendada
Lurasidona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Olanzapina	Lento (CYP2D6)	-	Prescrever 60% da dose inicial recomendada
Paliperidona	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	-
Risperidona	Lento (CYP2D6)	Utilizar Antipsicótico não dependente de CYP2D6	Prescrever 50% da dose inicial recomendada
Quetiapina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Ziprasidona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula

Tabela 6 - Perfil de metabolização de Antidepressivos Tricíclicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
<i>Amitriptilina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 75% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>
<i>Clomipramina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 60% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>
<i>Desipramina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 75% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>
<i>Doxepina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 75% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>
<i>Imipramina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 30% da dose inicial recomendada</i>
<i>Nortriptilina</i>	<i>Lento (CYP2D6)</i>	<i>Prescrever 50% da dose inicial recomendada</i>	<i>Prescrever 55% da dose inicial recomendada</i>

Tabela 7 - Perfil de metabolização de Benzodiazepínicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
<i>Alprazolam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Bromazepam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Buspirona</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Clobazam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Clonazepam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Clordiazepóxido</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Diazepam</i>	<i>Intermediário (CYP2C19)</i>	<i>-</i>	<i>-</i>
<i>Cloxacolam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Flurazepam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Lorazepam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Midazolam</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Zipoclonia</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Zolpidem</i>	<i>Normal (CYP3A4)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>

Tabela 8 - Perfil de metabolização de drogas para TDAH.

Droga	Perfil de Metabolizador	Recomendação	Referência b)
Anfetamina	Lento (CYP2D6)	-	-
Armodafinil	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Atomoxetina	Lento (CYP2D6)	-	-
Dextroamfetamina	Lento (CYP2D6)	-	-
Guanfacina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Modafinil	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Metilfenidato	Lento (CYP2D6)	-	-

Considerações sobre o exame

A ciência que estuda a relação entre as disposições genéticas de uma pessoa e a resposta individual do organismo aos medicamentos é chamada de farmacogenética.

Os genes codificam proteínas, no caso enzimas, que são responsáveis pela metabolização de um medicamento no corpo. Cada sequência de nucleotídeo do DNA codifica uma proteína específica. Contudo, essa sequência pode conter polimorfismos que alteram a metabolização do medicamento. Assim, os usuários de medicamentos podem apresentar respostas diferentes conforme a metabolização do mesmo: acelerada, normal ou lenta.

Farmacogenética dos Psicofármacos

A utilização de psicofármacos é uma área onde a resposta é muito variável.

Estima-se que aproximadamente 30 a 50% dos pacientes não respondem de forma esperada ao tratamento. No caso dos psicofármacos, 30-40% dos doentes não respondem significativamente à terapêutica no início do tratamento e 60-70% não apresentam sinais de remissão. 40-90% dos doentes que utilizam este tipo de medicamentos manifestam efeitos secundários; a prevalência e gravidade dependem de variações genéticas interindividuais. A maioria dos psicofármacos são metabolizados por enzimas do grupo do citocromo P450. Polimorfismos nos genes que codificam estas enzimas originam a variabilidade na resposta e forma de atuação destes fármacos. A caracterização de variantes genéticas através de um estudo de DNA permite identificar os pacientes em que uma determinada dosagem não será eficaz ou que apresente maior risco de toxicidade.

Permite prever o perfil de metabolização de droga do paciente, para verificar se determinado psicofármaco é adequado e fazer o ajuste da dose desse mesmo fármaco:

- Metabolizadores Extensivos/Normais:

Representam a população geral. As doses habitualmente utilizadas são as adequadas.

- Metabolizadores Lentos/Pobres:

Têm um maior risco de efeitos secundários devido a uma menor metabolização do medicamento. A dose inicial deve ser reduzida e o acompanhamento da sua ação deve ser monitorizada com maior frequência.

- Metabolizadores Ultra-Rápidos:

População com uma metabolização rápida do medicamento. Está indicada uma maior dose ou menor intervalo entre as tomadas.

Interações Medicamentosas do citocromo CYP450 CYP2D6

As enzimas codificadas pelos genes do CYP2D6 são responsáveis pela metabolização de grande parte dos psicofármacos. Assim, a sua concentração no sangue será condicionada pela atividade dos citocromos. Essa atividade depende das condições genéticas (analisadas pela DNALIFE) e de interações medicamentosas. Vários medicamentos têm a capacidade de induzirem ou inibirem a expressão dos citocromos, podendo alterar assim o perfil de metabolização e consequente resposta a droga.

São apresentados e detalhados, em seguida, os medicamentos analisados no DNALIFE Farmacogenética dos Psicofármacos, metabolizados por CYP2D6, os quais poderão ter necessidade de um acerto em sua dosagem quando prescritos com medicamentos que poderão interferir em sua metabolização.

FÁRMACOS METABOLIZADOS POR CYP2D6

<i>Amitriptilina</i>	<i>Maprotilina</i>
<i>Anfetamina</i>	<i>Mianserina</i>
<i>Aripiprazol</i>	<i>Metilfenidato</i>
<i>Atomoxetina</i>	<i>Mirtazapina</i>
<i>Clomipramina</i>	<i>Nefazodona</i>
<i>Clorpromazina</i>	<i>Nortriptilina</i>
<i>Clozapina</i>	<i>Olanzapina</i>
<i>Desipramina</i>	<i>Paliperidona</i>
<i>Dextroanfetamina</i>	<i>Paroxetina</i>
<i>Doxepina</i>	<i>Perfenazina</i>
<i>Duloxetina</i>	<i>Pimozida</i>
<i>Fluoxetina</i>	<i>Reboxetina</i>
<i>Fluvoxamina</i>	<i>Risperidona</i>
<i>Flufenazina</i>	<i>Tioridazina</i>
<i>Imipramina</i>	<i>Venlafaxina</i>
<i>Haloperidol</i>	<i>Vortioxetina</i>

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos da enzima do CYP2D6, com medicamentos que atuam como inibidores destas mesmas enzimas, pode aumentar sua concentração no sangue e aumentar os efeitos colaterais. O paciente neste caso se comporta como um metabolizador lento, sendo necessária uma diminuição da concentração da droga prescrita e de drogas concomitantes.

INIBIDORES POTENTES CYP2D6	
<i>Bupropiona</i> <i>Cinalcet</i> <i>Fluoxetina</i>	<i>Paroxetina</i> <i>Quinidina</i>
INIBIDORES MÉDIOS CYP2D6	
<i>Amiodarona</i> <i>Celecoxib</i> <i>Cimetidina</i> <i>Clorfeniramina</i> <i>Difenidramina</i> <i>Doxepina</i> <i>Duloxetina</i> <i>Halofantrina</i> <i>Hidraste do Canadá</i>	<i>Metadona</i> <i>Metoclopramida</i> <i>Moclobamida</i> <i>Pimozida</i> <i>Propafenona</i> <i>Ritonavir</i> <i>Terbinafina</i> <i>Ticlopidina</i>

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos das enzimas do CYP2D6, com medicamentos indutores destas mesmas enzimas, pode diminuir sua concentração no sangue e diminuir a resposta ao tratamento e sua eficácia. O paciente neste caso poderá comportar-se como um metabolizador rápido, sendo necessária um aumento da concentração na dose da droga prescrita.

INDUTORES CYP2D6
<i>Rifampicina</i>

Interações Medicamentosas do citocromo CYP450 CYP2C19

As enzimas codificadas pelos genes do CYP2C19 são responsáveis pela metabolização de grande parte dos psicofármacos. Assim, a sua concentração no sangue será condicionada pela atividade dos citocromos. Essa atividade depende das condições genéticas (analisadas pela DNALIFE) e de interações medicamentosas. Vários medicamentos têm a capacidade de induzirem ou inibirem a expressão dos citocromos, podendo alterar assim o perfil de metabolização e consequente resposta a droga.

São apresentados e detalhados, em seguida, os medicamentos analisados no DNALIFE Farmacogenética dos Psicofármacos, metabolizados por CYP2C19, os quais poderão ter necessidade de um acerto em sua dosagem quando prescritos com medicamentos que poderão interferir em sua metabolização.

FÁRMACOS METABOLIZADOS POR CYP2C19

Amitriptilina
Citalopram
Clomipramina
Diazepam

Escitalopram
Imipramina
Sertralina

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos da enzima do CYP2C19, com medicamentos que atuam como inibidores destas mesmas enzimas, pode aumentar sua concentração no sangue e aumentar os efeitos colaterais. O paciente neste caso se comporta como um metabolizador lento, sendo necessária uma diminuição da concentração da droga prescrita e de drogas concomitantes.

INIBIDORES POTENTES CYP2C19

Fluconazol
Fluvoxamina

Ticlopidina

INIBIDORES MÉDIOS CYP2C19

<i>Artemisinina</i>	<i>Moclobemida</i>
<i>Cloranfenicol</i>	<i>Modafinil</i>
<i>Contracetivos Orais</i>	<i>Prilosec</i>
<i>Delavirdina</i>	<i>Provigil</i>
<i>Esomeprazol</i>	<i>Omeprazol</i>
<i>Efavirenz</i>	<i>Oxcarbazepina</i>
<i>Felbamato</i>	<i>Ticlopidina</i>
<i>Fluoxetina</i>	<i>Topiramato</i>
<i>Fluvoxamina</i>	<i>Voriconazol</i>
<i>Indometacina</i>	

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos das enzimas do CYP2DC19, com medicamentos indutores destas mesmas enzimas, pode diminuir sua concentração no sangue e diminuir a resposta ao tratamento e sua eficácia. O paciente neste caso poderá comportar-se como um metabolizador rápido, sendo necessária um aumento da concentração na dose da droga prescrita.

INDUTORES CYP2C19

Ginkgo Biloba
Rifampicina
St. John's Wort (Hipericum)

Interações Medicamentosas do citocromo CYP450 CYP3A4

As enzimas codificadas pelos genes do CYP3A4 são responsáveis pela metabolização de grande parte dos psicofármacos. Assim, a sua concentração no sangue será condicionada pela atividade dos citocromos. Essa atividade depende das condições genéticas (analisadas pela DNALIFE) e de interações medicamentosas. Vários medicamentos têm a capacidade de induzirem ou inibirem a expressão dos citocromos, podendo alterar assim o perfil de metabolização e consequente resposta a droga.

São apresentados e detalhados, em seguida, os medicamentos analisados no DNALIFE Farmacogenética dos Psicofármacos, metabolizados por CYP3A4, os quais poderão ter necessidade de um acerto em sua dosagem quando prescritos com medicamentos que poderão interferir em sua metabolização.

FÁRMACOS METABOLIZADOS POR CYP3A4

<i>Alprazolam</i>	<i>Levomepromazina</i>
<i>Armodafinil</i>	<i>Levomilnacipran</i>
<i>Bromazepam</i>	<i>Lorazepam</i>
<i>Buspirona</i>	<i>Lurasidona</i>
<i>Carbamazepina</i>	<i>Midazolam</i>
<i>Clobazam</i>	<i>Modafinil</i>
<i>Clonazepam</i>	<i>Nitrazepam</i>
<i>Clorazepato</i>	<i>Quetiapina</i>
<i>Clordiazepóxido</i>	<i>Reboxetina</i>
<i>Cloxazolam</i>	<i>Trazodona</i>
<i>Desvenlafaxina</i>	<i>Tiotixeno</i>
<i>Diazepam</i>	<i>Vilazodona</i>
<i>Estazolam</i>	<i>Ziprasidona</i>
<i>Flunitrazepam</i>	<i>Zopiclona</i>
<i>Flurazepam</i>	<i>Zolpidem</i>
<i>Guanfacina</i>	

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos da enzima do CYP3A4, com medicamentos que atuam como inibidores destas mesmas enzimas, pode aumentar sua concentração no sangue e aumentar os efeitos colaterais. O paciente neste caso se comporta como um metabolizador lento, sendo necessária uma diminuição da concentração da droga prescrita e de drogas concomitantes.

INIBIDORES POTENTES CYP3A4

<i>Atazanavir</i>	<i>Nelfinavir</i>
<i>Clarithromicina</i>	<i>Quetoconazol</i>
<i>Delavirdina</i>	<i>Ritonavir</i>
<i>Indinavir</i>	<i>Saquinavir</i>
<i>Itraconazol</i>	<i>Telitromicina</i>
<i>Nefazedona</i>	<i>Voriconazol</i>

INIBIDORES MÉDIOS CYP3A4

<i>Amiodarona</i>	<i>Eritromicina</i>
<i>Amprenavir</i>	<i>Fluconazol</i>
<i>Cirpofloxacina</i>	<i>Fluvoxamina</i>
<i>Diltiazem</i>	<i>Miconazol</i>
<i>Doxiciclina</i>	<i>Suco de Uva</i>
<i>Enoxacina</i>	<i>Verapimil</i>
<i>Equinacea</i>	

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos das enzimas do CYP3A4, com medicamentos indutores destas mesmas enzimas, pode diminuir sua concentração no sangue e diminuir a resposta ao tratamento e sua eficácia. O paciente neste caso poderá comportar-se como um metabolizador rápido, sendo necessária um aumento da concentração na dose da droga prescrita.

INDUTORES CYP3A4

<i>Barbituratos</i>	<i>Nafcilina</i>
<i>Bosentan</i>	<i>Nevirapina</i>
<i>Carbamazepina</i>	<i>Pioglitazona</i>
<i>Efavirenz</i>	<i>Primidona</i>
<i>Felbamato</i>	<i>Rifampicina</i>
<i>Fenitoína</i>	<i>St. John's Wort (Hipericum)</i>
<i>Glucocorticoides</i>	<i>Topiramato > 200 mg/dia</i>
<i>Modanafil</i>	

Interações Medicamentosas do citocromo CYP450 CYP2C9

As enzimas codificadas pelos genes do CYP2C9 são responsáveis pela metabolização de grande parte dos psicofármacos. Assim, a sua concentração no sangue será condicionada pela atividade dos citocromos. Essa atividade depende das condições genéticas (analisadas pela DNALIFE) e de interações medicamentosas. Vários medicamentos têm a capacidade de induzirem ou inibirem a expressão dos citocromos, podendo alterar assim o perfil de metabolização e consequente resposta a droga.

São apresentados e detalhados, em seguida, os medicamentos analisados no DNALIFE Farmacogenética dos Psicofármacos, metabolizados por CYP2C9, os quais poderão ter necessidade de um acerto em sua dosagem quando prescritos com medicamentos que poderão interferir em sua metabolização.

FÁRMACOS METABOLIZADOS POR CYP2C9	
<i>Ácido Valproico</i> <i>Fenobarbital</i>	<i>Fenitoína</i> <i>Fluoxetina</i>

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos da enzima do CYP2C9, com medicamentos que atuam como inibidores destas mesmas enzimas, pode aumentar sua concentração no sangue e aumentar os efeitos colaterais. O paciente neste caso se comporta como um metabolizador lento, sendo necessária uma diminuição da concentração da droga prescrita e de drogas concomitantes.

INIBIDORES POTENTES CYP2C9
<i>Sulfafenazol</i>

INIBIDORES MÉDIOS CYP2C9

<i>Amiodarona</i>	<i>Isoniazida</i>
<i>Anastrazol</i>	<i>Leflunomida</i>
<i>Cimetidina</i>	<i>Modafinil</i>
<i>Delavirdina</i>	<i>Sertralina</i>
<i>Efavirenz</i>	<i>Sulfametoxazol</i>
<i>Fenofibrato</i>	<i>Tamoxifeno</i>
<i>Fluconazol</i>	<i>Teniposida</i>
<i>Fluoxetina</i>	<i>Ácido Valproico</i>
<i>Fluvoxamina</i>	<i>Voriconazole</i>
<i>Fluvastatina</i>	<i>5-fluoracil</i>

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos das enzimas do CYP2C9, com medicamentos indutores destas mesmas enzimas, pode diminuir sua concentração no sangue e diminuir a resposta ao tratamento e sua eficácia. O paciente neste caso poderá comportar-se como um metabolizador rápido, sendo necessário um aumento da concentração na dose da droga prescrita.

INDUTORES CYP2C9

<i>Barbituratos</i>	<i>Rifampicina</i>
<i>Bosentan</i>	<i>Ritonavir</i>
<i>Fenitoína</i>	<i>St. John's Wort (Hipericum)</i>

Interações Medicamentosas do citocromo CYP450 CYP1A2

As enzimas codificadas pelos genes do CYP1A2 são responsáveis pela metabolização de grande parte dos psicofármacos. Assim, a sua concentração no sangue será condicionada pela atividade dos citocromos. Essa atividade depende das condições genéticas (analisadas pela DNALIFE) e de interações medicamentosas. Vários medicamentos têm a capacidade de induzirem ou inibirem a expressão dos citocromos, podendo alterar assim o perfil de metabolização e consequente resposta a droga.

São apresentados e detalhados, em seguida, os medicamentos analisados no DNALIFE Farmacogenética dos Psicofármacos, metabolizados por CYP1A2, os quais poderão ter necessidade de um acerto em sua dosagem quando prescritos com medicamentos e/ou alimentos que agem como hiperindutores desta via enzimática.

FÁRMACOS METABOLIZADOS POR CYP1A2 SUJEITOS À HIPERINDUÇÃO

<i>Asenapina</i>	<i>Imipramina</i>
<i>Agomelatina</i>	<i>Loxapina</i>
<i>Amitriptilina</i>	<i>Mirtazapina</i>
<i>Clorpromazina</i>	<i>Nortriptilina</i>
<i>Clomipramina</i>	<i>Olanzapina</i>
<i>Clozapina</i>	<i>Tioridazina</i>
<i>Duloxetina</i>	<i>Trazodona</i>
<i>Fluvoxamina</i>	<i>Trifluoperazina</i>
<i>Haloperidol</i>	

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos da enzima do CYP1A2, com medicamentos que atuam como inibidores destas mesmas enzimas, pode aumentar sua concentração no sangue e aumentar os efeitos colaterais. O paciente neste caso se comporta como um metabolizador lento, sendo necessária uma diminuição da concentração da droga prescrita e de drogas concomitantes.

INIBIDORES POTENTES CYP1A2

<i>Cirpofloxacina</i>	<i>Mexiletina</i>
<i>Enoxacina</i>	<i>Mexitilil</i>
<i>Flutamida</i>	<i>Norfloxacina</i>
<i>Fluvoxamina</i>	<i>Propafenona</i>
<i>lomefloxacina</i>	

INIBIDORES MÉDIOS CYP1A2

<i>Aciclovir</i>	<i>Moclobemida</i>
<i>Amiodarona</i>	<i>Ofloxacina</i>
<i>Cafeína</i>	<i>Ripinorol</i>
<i>Cimetidina</i>	<i>Suco de Uva</i>
<i>Contracetivos Orais</i>	<i>Tacrina</i>
<i>Erva Equinacea</i>	<i>Ticlopidina</i>
<i>Famotidina</i>	<i>Tocainida</i>
<i>Fenacetina</i>	<i>Verapimil</i>
<i>Ferfenazina</i>	<i>Zileuton</i>
<i>Lidocaína</i>	

IMPORTANTE:

A combinação dos psicofármacos que são substratos das enzimas do CYP1A2, com medicamentos indutores destas mesmas enzimas, pode diminuir sua concentração no sangue e diminuir a resposta ao tratamento e sua eficácia. O paciente neste caso poderá comportar-se como um metabolizador rápido, sendo necessária um aumento da concentração na dose da droga prescrita.

INDUTORES CYP1A2

<i>Carbamazepina</i>	<i>Insulina</i>
<i>Carne grelhada no carvão</i>	<i>Lansoprazol</i>
<i>Vegetais Crucíferos</i>	<i>Moricizina</i>
<i>Esomeprazol</i>	<i>Omeprazol</i>
<i>Fumo de Cigarro</i>	<i>Rifampicina</i>
<i>Fumo de Marijuana</i>	<i>Ritonavir</i>
<i>Griseofulvina</i>	

Metodologia Laboratorial Utilizada

A partir de uma amostra de DNA, seguem-se os seguintes procedimentos:

- Genotipagem de alelos específicos localizados nos gene codificantes das enzimas do Citocromo P450 2C19 (cromossomo 10q24), 2D6 (cromossomo 22q13), 1A2 (cromossomo 15q24), 2C9 (cromossomo 10q24) e 3A4 (cromossomo 7q21) que correspondem aos perfis de metabolização lento, normal e rápido.

CYP-450	Alelo (perfil de metabolização associado)	SNP (rs)	Genótipo Detectado
<i>CYP2C19</i>	<i>*2</i>	<i>rs4244285</i>	<i>G/G</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>*3</i>	<i>rs496983</i>	<i>G/G</i>
<i>CYP2C19</i>	<i>*17</i>	<i>rs12248560</i>	<i>C/C</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*4XN</i>	<i>Duplicação</i>	<i>Existente</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*2</i>	<i>rs16947</i>	<i>G/G</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*3</i>	<i>rs35742686</i>	<i>+A/+A</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*4</i>	<i>rs3892097</i>	<i>A/A</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*5</i>	<i>Deleção</i>	<i>Não existente</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*6</i>	<i>rs5030655</i>	<i>+T/+T</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*9</i>	<i>rs5030656</i>	<i>+AAG/+AAG</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*10</i>	<i>rs1065852</i>	<i>T/T</i>
<i>CYP3A4</i>	<i>*22</i>	<i>rs35599367</i>	<i>C/C</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>*2</i>	<i>rs1799853</i>	<i>C/C</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>*3</i>	<i>rs1057910</i>	<i>A/A</i>
<i>CYP2C9</i>	<i>*6</i>	<i>rs9332131</i>	<i>+A/+A</i>
<i>CYP1A2</i>	<i>*1C</i>	<i>rs2069514</i>	<i>C/C</i>
<i>CYP1A2</i>	<i>*1F</i>	<i>rs762551</i>	<i>A/A</i>

A interpretação deste laudo deverá sempre ser realizada com o acompanhamento de um profissional habilitado. Este tem o conhecimento necessário para informá-la (o) sobre a relação dos resultados deste exame com as condutas a serem tomadas para melhoria da sua saúde.

Referências Bibliográficas (resumido):

- 1 - Ali Torkamani, PhD; Chief Editor: Bruce Buehler, MD. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and CYP2D6*. Medscape, 2014.
- 2 - Diana Klanovicz Silva; Fabiana Michelsen de Andrade. *Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão*. 2007.
- 3 - Flockhart DA. *Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table*. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>.
- 4 - Edoardo Spina and Jose de Leon. *Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review*. Journal compilation. Nordic Pharmacological Society. 2007
- 5 - C. F. Samer et al., *Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting*. Mol Diagn Ther 2013.
- 6 - Magnus Ingelman-Sundberg. *Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future*. TRENDS in Pharmacological Sciences Vol.25 No.4 April 2004.
- 7 - Tom Lynch and Amy Price. *The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions, and Adverse Effects*. American Family Physician Volume. 2007.
- 8 - David Durham. *Utilizing Pharmacogenetics in Psychiatry: the Time Has Come*. Mol Diagn Ther. 2014.

Considerações Importantes

*As informações fornecidas neste documento foram concebidas para apoiar e não substituir, a relação que existe entre pacientes e seu médico existente. A interpretação correta deste laudo deve ser realizada com o acompanhamento de um profissional habilitado. A utilidade clínica deste perfil genético é: auxiliar o médico a individualizar o tratamento do paciente após a previsão de resposta metabólica a drogas utilizadas na área de saúde mental, vulgo inibidores seletivos de recaptação de serotonina, estabilizadores de humor, antipsicóticos atípicos, antipsicóticos típicos, outros antidepressivos e antidepressivos tricíclicos. A DNALIFE não oferece ou indica a adoção de suplementos, medicamentos ou tratamentos específicos. A personalização do tratamento envolve um conjunto de informações (idade, estilo de vida, estado de saúde, histórico familiar) coletadas pelo profissional de saúde durante a consulta. A análise oferecida pela DNALIFE fornece a informação genética que será utilizada em conjunto com as informações dos fatores ambientais coletadas anteriormente. Desta maneira, o médico ou profissional de saúde terá uma visão mais completa dos aspectos que envolvem o desenvolvimento de má resposta a um tratamento e doenças crônica multifatoriais em um indivíduo. Conseqüentemente, o profissional poderá adaptar o melhor tratamento adequados para que o seu paciente gerencie a sua condição de saúde com mais eficiência. **Consulte sempre seu médico especialista sobre a melhor conduta de tratamento.** Os serviços fornecidos pela DNALIFE refletem o que A DNALIFE acredita ser o conhecimento mais preciso sobre as variantes genéticas em um dado momento. Portanto, esses resultados podem mudar de tempos em tempos, com base em atualizações dos serviços DNALIFE e os conhecimentos científicos correspondentes. Os dados divulgados neste boletim estão pautados em trabalhos científicos publicados em revistas de alto impacto e relevância na comunidade científica. A DNALIFE fornece um serviço de interpretação dos resultados dos testes genéticos com base em dados da literatura científica atualizada e revisada. Estes são os dados resultantes da comparação da sua sequência genética com a sequência de participantes em estudos publicados na literatura mundial sobre o risco genético para esta doença. O teste não identifica todas as mutações associadas à metabolização de drogas, porém analisa as mutações que se acreditam serem as mais prevalentes entre a população geral. Além disso, outras mutações associadas à metabolização de drogas podem ser descobertas no futuro, e A DNALIFE se responsabiliza apenas pela análise das variantes listadas acima.*

Caro profissional de saúde, caso haja interesse, por favor, entre em contato para maiores informações.



(11) 3021-3704
www.dnalife.com.br