



***FARMACOGENÉTICA
METABOLIZAÇÃO DE PSICOFÁRMACOS***

Paciente 102448

Farmacogenética - Metabolização de Psicofármacos

Nome	Regina da Silva Menegati		
CPF	166.790.078-10	Referência interna	GEM102448
Profissional de Saúde	Dr. Marcelo Vanucci Leocádio	Tipo de amostra	Sangue Total
Registro Profissional	CRBM 3047	Data do Boletim	06/03/2018

Consideração Inicial

Este teste 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. O paciente apresenta o seguinte perfil:

Valores de Referência*:

Via metabólica	Alelos detectados	Fenótipo Perfil de metabolização
CYP2C19	*1/*1	Extensivo/Normal
CYP2D6	*1/*1	Extensivo/Normal
CYP3A4	*1/*1	Extensivo/Normal
CYP1A2	*1A/*1F	Extensivo/Normal (Hiperindução)
CYP2C9	*1/*2	Intermediário

- **Metabolizadores Extensivos/Normais (CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4):** As doses habitualmente utilizadas são as adequadas.

- **Metabolizadores Intermediários (CYP2C9):** Apresentam variações das CYPs que metabolizam os medicamentos mais lentamente que os normais. Nestes casos, doses médias dos medicamentos poderão fazer seu efeito terapêutico. Todavia com o tempo, por ser eliminado mais lentamente, o medicamento se acumula no corpo e poderá causar efeitos colaterais.

- **Metabolizadores Extensivos/Normais (CYP1A2):** São os indivíduos portadores dos alelos *1A/*1A ou *1A/*1F. Indivíduos com o genótipo *1A/*1A terão um nível de atividade enzimática menor que indivíduos com genótipo *1A/*1F, quando expostos a um indutor da via enzimática CYP1A2. O paciente é portador do genótipo *1A/*1F, o que leva a **Hiperindução Enzimática** da via CYP1A2.

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		Citalopram Escitalopram Fluvoxamina/Fluoxetina Paroxetina Sertralina Vortioxetina Vilazodona		
Estabilizador de Humor		Carbamazepina	Ácido Valproico Fenitoína Fenobarbital	
Outros Antidepressivos		Agomelatina Desvenlafaxina Duloxetina Levomilnacipran Maprotilina Mianserina/Mirtazapina Nefazodona/Reboxetina Trazodona Venlafaxina		
Antipsicóticos Típicos		Clorpromazina Flufenazina Haloperidol Levomeprazina Loxapina Perfenazina/Pimozida Tioridazina/Tiotixeno Trifluoperazina		
Antipsicóticos Atípicos		Aripiprazol Asenapina Clozapina Lurasidona Olanzapina Paliperidona Quetiapina Risperidona Ziprasidona		

Antidepressivos tricíclicos		Amitriptilina/Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Nortriptilina		
Benzodiazepínicos		Alprazolam/Bromazepam Bupiriona Clobazam/Clonazepam Clorazepato Clordiazepóxido Clozazolam Diazepam Estazolam/Flunitrazepam Flurazepam /Lorazepam Midazolam/Nitrazepam Zolpidem/Zopiclona		
TDAH		Anfetamina Armodafinil/Atomoxetina Dextroanfetamina Guanfacina Metilfenidato Modafinil		

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/>.
- f) Caudle, K. E. et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Genetics in medicine, 19: 215-223, 2017.

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	Normal (CYP2C19)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Escitalopram	Normal (CYP2C19)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Fluoxetina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Fluvoxamina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Paroxetina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Sertralina	Normal (CYP2C19)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Vilazodona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Vortioxetina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula

Tabela 2 - Perfil de metabolização de Estabilizadores de Humor.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Ácido Valproico	Intermediário (CYP2C9)	-	-
Carbamazepina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Fenitoína	Intermediário (CYP2C9)	Prescrever 75% da dose inicial recomendada	-
Fenobarbital	Intermediário (CYP2C9)	-	-

Tabela 3 - Perfil de metabolização de Outros Antidepressivos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Agomelatina	Normal (CYP1A2)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Desvenlafaxina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Duloxetina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Levomilnacipran	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Maprotilina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Mianserina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Uso concorrente com indutores ou inibidores do CYP450 pode alterar as doses plasmáticas da droga
Mirtazapina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Nefazodona	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
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	Normal (CYP2D6)		

Tabela 4 - Perfil de metabolização de Antipsicóticos Típicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Clorpromazina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Haloperidol	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Flufenazina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Levomepromazina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Loxapina	Normal (CYP1A2)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Perfemazina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Pimozida	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Tiotixeno	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Não deve ser prescrito com fluoxetina, ou no mínimo aguardar 5 semanas após a descontinuação da fluoxetina
Tioridazina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Trifluoperazina	Normal (CYP1A2)		

Tabela 5 - Perfil de metabolização de Antipsicóticos Atípicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
Aripiprazol	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Asenapina	Normal (CYP1A2)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Clozapina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Lurasidona	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Olanzapina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Prescrever 120% da dose inicial recomendada
Paliperidona	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Risperidona	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Quetiapina	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Ziprasidona	Normal (CYP3A4)		

Tabela 6 - Perfil de metabolização de Antidepressivos Tricíclicos.

Droga	Perfil de Metabolizador	Referência a)	Referência b)
<i>Amitriptilina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Clomipramina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Desipramina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Prescrever 120% da dose inicial recomendada</i>
<i>Doxepina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Imipramina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>
<i>Nortriptilina</i>	<i>Normal (CYP2D6)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</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>Normal (CYP2C19)</i>	<i>Usar de acordo com a bula</i>	<i>Usar de acordo com a bula</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	Referência a)	Referência b)
Anfetamina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Armodafinil	Normal (CYP3A4)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Atomoxetina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
Dextroanfetamina	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula
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	Normal (CYP2D6)	Usar de acordo com a bula	Usar de acordo com a bula

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.

O GENOTEST 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 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 e 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>Paroxetina</i>
<i>Cinalcet</i>	<i>Quinidina</i>
<i>Fluoxetina</i>	
INIBIDORES MÉDIOS CYP2D6	
<i>Amiodarona</i>	<i>Metadona</i>
<i>Celecoxib</i>	<i>Metoclopramida</i>
<i>Cimetidina</i>	<i>Moclobamida</i>
<i>Clorfeniramina</i>	<i>Pimozida</i>
<i>Difenidramina</i>	<i>Propafenona</i>
<i>Doxepina</i>	<i>Ritonavir</i>
<i>Duloxetina</i>	<i>Terbinafina</i>
<i>Halofantrina</i>	<i>Ticlopidina</i>
<i>Hidraste do Canadá</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 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 e 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	
<i>Amitriptilina</i>	<i>Escitalopram</i>
<i>Citalopram</i>	<i>Imipramina</i>
<i>Clomipramina</i>	<i>Sertralina</i>
<i>Diazepam</i>	

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	
<i>Fluconazol</i>	<i>Ticlopidina</i>
<i>Fluvoxamina</i>	

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 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 e 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>Cloxacolam</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>Claritromicina</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 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 e 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>Anastrozol</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 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 e 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>Iomefloxacina</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>Cigarro</i>	<i>Rifampicina</i>
<i>Maconha</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 genes 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>*XN</i>	<i>Duplicação</i>	<i>Não existente</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*2</i>	<i>rs16947</i>	<i>C/T</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*3</i>	<i>rs35742686</i>	<i>+A/+A</i>
<i>CYP2D6</i>	<i>*4</i>	<i>rs3892097</i>	<i>G/G</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>C/C</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/T</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>G/T</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.

Médico Responsável: Dr. Martin Whittle CRM [SP] 66.459



Amanda Ribas Gomes
CRBio 109.410/01-D
Técnica Responsável



Nathália Cagini
CRBM 17669
Conferência

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, antidepressivos tricíclicos, drogas para tratamento de transtorno de hiperatividade e déficit de atenção e benzodiazepínicos. Este teste não indica a adoção de 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 fornece a informação genética que será utilizada em conjunto com as informações dos fatores ambientais coletadas anteriormente. Consequentemente, o profissional poderá adaptar o melhor tratamento 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 refletem 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 conhecimentos científicos correspondentes. Os dados divulgados neste boletim estão pautados em trabalhos científicos publicados em revistas de alto impacto e relevância na comunidade científica. Estes são os dados resultantes da comparação da sua sequência genética com a sequência de participantes em estudos publicados na literatura mundial sobre o perfil genético das enzimas do CYP450. O teste não identifica todos os polimorfismos associados à metabolização de drogas, porém analisa os polimorfismos que se acreditam serem os mais prevalentes entre a população geral. Além disso, outros polimorfismos associados à metabolização de drogas podem ser descobertos no futuro, e este teste 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) 4872-2808

www.dnaclinic.com.br

CMVS 35503080186400093114