

# INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

### O PAPEL DOS POLIMORFISMOS NOS GENES *CYP2D6* E *CYP2C19* NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE POR INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Trabalho submetido por  
**Miguel Rumor Antunes Gameiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2023



# INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

## MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

### O PAPEL DOS POLIMORFISMOS NOS GENES *CYP2D6* E *CYP2C19* NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE POR INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Trabalho submetido por  
**Miguel Rumor Antunes Gameiro**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Ana Clara Ribeiro**

outubro de 2023



## **Dedicatória**

A persistência torna-se afável quando a jornada é iluminada de apoio.

*“Fear is the mother of morality”*

*Friedrich Nietzsche*



## Agradecimentos

Primeiramente, quero agradecer aos meus pais, Humberto e Leonor, por serem o maior pilar de toda a minha vida. Obrigado por todas as palavras no sítio e momento certo, por toda a coragem, paciência, lições constantes, por todo o orgulho que têm em mim e por me permitirem desenhar o meu percurso de forma desobstruída.

Ao meu irmão, Pedro, por ter sido sempre o primeiro a apoiar-me incondicionalmente. Sem fronteiras. Sem barreiras. O meu melhor amigo. À minha cunhada, Gisela, que faz parte da minha vida à metade da minha, que sempre garantiu o melhor para mim.

Às minhas avós, Celeste e Maria, por me darem sempre toda a força e felicidade para progredir. Aos meus avôs, Gil e Fernando, por terem sempre olhado por mim.

A toda a minha família por ter garantido que nada me faltaria e por estar sempre presente na minha vida. Uma sorte excepcional.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Clara Ribeiro pelo tempo despendido, conselhos e apoio constante durante a redação desta revisão narrativa e durante todo o meu percurso académico.

Ao Francisco, Duarte e à Margarida por me terem acompanhado mesmo quando a jornada mais parecia interminável e inalcançável. A vossa força tremenda e espírito de companheirismo motivaram-me a nunca pensar em desistir.

A todos os meus amigos e, em destaque, a todos os meus afilhados. A minha segunda família durante a faculdade. Tenho muito orgulho em vocês.

Um eterno agradecimento a todos.



## Resumo

A ansiedade revela-se tendencialmente crescente em termos de prevalência, tendo ganho valor no período pandémico. Para os dias de hoje, a terapêutica efetiva desta condição permanece desafiante. No presente momento, a terapêutica recomendada foca-se nos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e nos inibidores seletivos da recaptção da serotonina e noradrenalina (ISRSN), podendo ser também utilizados antidepressivos tricíclicos e para sintomas agudos de ansiedade, benzodiazepinas. O consumo de antidepressivos na Europa tem tido uma tendência crescente, e para Portugal quase duplicou no período de cerca de dez anos.

Os ISRS apresentam-se como a classe terapêutica mais prescrita para o tratamento da ansiedade, sendo a avaliação da resposta farmacogenética dos polimorfismos nos genes *CYP2D6* e *CYP2C19* o alvo desta revisão narrativa, dado o seu papel preponderante na metabolização dos ISRS.

A inibição do transportador serotoninérgico no axónio pré-sináptico terminal marca o mecanismo de ação dos ISRS, tornando desta forma possível reter a serotonina por um período mais longo, que consequentemente aumenta a atividade serotoninérgica.

Existem ISRS que são predominantemente metabolizados pelo enzima *CYP2D6* e outros pelo enzima *CYP2C19*. Em ambos casos podemos ter indivíduos metabolizadores fracos, intermédios, normais e ultrarrápidos. Um metabolizador fraco é mais suscetível a reter uma maior concentração sérica do fármaco em questão e que um metabolizador ultrarrápido apresenta uma menor concentração sérica de fármaco no organismo.

Através da genotipagem é possível prever quais os fármacos ideais a serem prescritos, bem como determinar a dosagem ótima para o indivíduo. Os polimorfismos dos genes *CYP2D6* e *CYP2C19* são fundamentais na terapêutica com ISRS. A medicina personalizada permite garantir uma resposta clínica otimizada, assegurando as condições adequadas de qualidade, segurança e eficácia, prevenindo possíveis reações adversas.

**Palavras-chave:** *anxiety*; SSRI; *CYP2D6*; *CYP2C19*

*O papel dos polimorfismos nos genes CYP2D6 e CYP2C19 no tratamento da ansiedade por inibidores seletivos da recaptção da serotonina*

## Abstract

Anxiety tends to be increasingly prevalent, gaining significance during the pandemic period. Currently, effective therapy for this condition remains challenging. Recommended therapy focuses on selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), with tricyclic antidepressants and benzodiazepines also being used for acute anxiety symptoms. Antidepressant consumption in Europe has been on the rise, nearly doubling in Portugal over a decade.

SSRIs are the most prescribed therapeutic class for anxiety treatment. This narrative review focuses on evaluating the pharmacogenetic response of polymorphisms in the *CYP2D6* and *CYP2C19* genes, given their crucial role in metabolizing SSRIs. The mechanism of action of SSRIs involves inhibiting the serotonin transporter in the presynaptic terminal axon, allowing for longer serotonin retention and increased serotonergic activity.

SSRIs are predominantly metabolized by the *CYP2D6* enzyme and others by *CYP2C19*. In both cases, individuals can be poor, intermediate, normal, or ultra-rapid metabolizers. Poor metabolizers are more likely to retain a higher serum concentration of the drug, whereas ultra-rapid metabolizers have a lower serum drug concentration in an individual.

Genotyping makes it possible to predict the ideal drugs to prescribe and determine the optimal dosage for the individual. Polymorphisms in the *CYP2D6* and *CYP2C19* genes are crucial in SSRIs therapy. Personalized medicine ensures an optimized clinical response, ensuring appropriate conditions of quality, safety, and efficacy, preventing possible adverse reactions.

**Keywords:** anxiety; SSRI; *CYP2D6*; *CYP2C19*



## Índice

<b>Resumo .....</b>	<b>1</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>3</b>
<b>Índice .....</b>	<b>5</b>
<b>Índice de Figuras .....</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Tabelas .....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de Abreviaturas e Siglas .....</b>	<b>11</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Ansiedade – Estado de arte.....</b>	<b>17</b>
2.1. Epidemiologia da ansiedade .....	17
2.1.1. Prevalência.....	17
2.1.2. Incidência.....	18
2.1.3. Tendência SARS-COV2.....	18
2.1.4. Impacto da doença .....	19
2.1.5. Mortalidade associada à ansiedade (suicídio) .....	20
2.2. Etiologia .....	20
2.3. Fatores de risco .....	21
2.4. Diagnóstico, sinais e sintomas da ansiedade .....	22
2.5. Diagnóstico diferencial.....	24
<b>3. Estratégias de intervenção no tratamento.....</b>	<b>27</b>
3.1. Psicoterapia.....	27
3.1.1. Terapia cognitiva comportamental (TCC).....	27
3.1.2. Terapia de aceitação ou comprometimento .....	28
3.2. Modificações de estilo de vida .....	28
3.3. Farmacoterapia .....	29
3.3.1. Ansiedade generalizada (GAD).....	29
3.3.2. Transtorno do pânico e agorafobia .....	30
3.3.3. Ansiedade social .....	31
3.3.4. Resumo farmacoterapêutico .....	32
3.4. Terapêutica emergente.....	32
<b>4. Os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS).....</b>	<b>35</b>
4.1. Classificação dos ISRS .....	35
4.1.1. Obtenção .....	35
4.1.2. Sinapse serotoninérgica .....	36
4.2. Atividade .....	38
4.2.1. Mecanismo de ação .....	38

4.3.	Efeitos adversos .....	38
4.3.1.	Sintomas extrapiramidais .....	40
4.3.2.	Síndrome serotoninérgica .....	41
4.4.	Contraindicações .....	43
4.5.	Farmacodinâmica dos ISRS.....	43
<b>5.</b>	<b>Farmacogenética dos ISRS .....</b>	<b>45</b>
5.1.	Farmacocinética dos ISRS .....	45
5.1.1.	Absorção dos ISRS .....	45
5.1.2.	Distribuição dos ISRS .....	45
5.1.3.	Metabolização dos ISRS.....	46
5.1.4.	Eliminação dos ISRS .....	51
5.1.5.	Resumo farmacocinético dos ISRS .....	52
5.2.	Citocromo P450 e a sua variabilidade terapêutica aos ISRS.....	52
5.2.1.	CYP450 2D6 .....	53
5.2.1.1.	Diferentes variantes .....	54
5.2.1.2.	Impacto do <i>CYP2D6</i> na resposta dos ISRS para a ansiedade.....	58
5.2.2.	CYP450 2C19.....	59
5.2.2.1.	Diferentes variantes .....	60
5.2.2.2.	Impacto do <i>CYP2C19</i> na resposta dos ISRS para a ansiedade.....	61
<b>6.</b>	<b>Conclusão e perspectivas futuras.....</b>	<b>63</b>
	<b>Referências bibliográficas.....</b>	<b>65</b>
	<b>Anexos.....</b>	<b>80</b>

## Índice de Figuras

Figura 1: Prevalência da ansiedade, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível global.....	17
Figura 2: Incidência da ansiedade, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível global.....	18
Figura 3: Prevalência por 100.000 habitantes para a ansiedade generalizada, comparando valores pré e durante pandemia COVID-19 (até 29/01/2021).....	19
Figura 4 e 5: Modelo da molécula de serotonina e estrutura química da 5-hidroxitriptamina (serotonina) ( <i>MolView</i> , 2023).....	35
Figura 6: Síntese da serotonina e da melatonina a partir do triptofano .....	36
Figura 7: Sinapse serotoninérgica. A azul as entidades envolvidas na síntese, libertação e sinalização da recaptção da serotonina. A monoamina oxidase A (MAO) figura a degradação da serotonina, através do transportador serotoninérgico (SERT).....	37
Figura 8: Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS); a vermelho encontra-se ilustrado o percurso da serotonina e a sua posterior acumulação após a inibição do transportador serotoninérgico (SERT) .....	38
Figura 9: Potencial teoria do mecanismo de ação para os sintomas extrapiramidais (SEP). Figuram-se os 5 recetores dopaminérgicos, D1, D2, D3, D4 e D5, onde se crê que o bloqueio do recetor D2 contribua para a ocorrência de sintomas extrapiramidais.....	41
Figura 10: Potenciais interações (suplementos, fármacos e classes farmacológicas, a vermelho; a laranja, os produtos das reações com os variados enzimas, a azul) com os inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS).....	42
Figura 11: Diferentes tipos de metabolizadores, organizados por velocidade crescente de metabolização. O metabolizador fraco apresenta-se como o que menor capacidade apresenta para metabolizar determinados compostos. Em contrapartida, um metabolizador ultrarrápido apresenta a maior velocidade de metabolização .....	47



## Índice de Tabelas

Tabela 1: Risco relativo para o suicídio (previsão) (95% IC) (adaptado de Moitra et al., 2021).....	20
Tabela 2: Terapêutica farmacológica e fitoterapêutica como fator de risco para o transtorno da ansiedade generalizada ( <i>Anxiety Disorders</i> , 2023).....	21
Tabela 3: Sinais e sintomas para cada subtipo dos transtornos de ansiedade ( <i>Anxiety Disorders</i> , 2023).....	22
Tabela 4: Resumo das diferentes linhas farmacoterapêuticas para os distúrbios da ansiedade (ansiedade generalizada, transtorno do pânico e agorafobia e ansiedade social) apresentando-se a 1ª, 2ª, 3ª linha e outras possíveis alternativas ( <i>Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management</i> , 2020; <i>National Health Service</i> , 2023).....	32
Tabela 5: Biodisponibilidade (em percentagem) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) ( <i>Infomed</i> , 2023) .....	45
Tabela 6: Afinidade às proteínas plasmáticas (em percentagem) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) ( <i>Infomed</i> , 2023) .....	45
Tabela 7: Diferentes enzimas metabolizadores para cada Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS) ( <i>Infomed</i> , 2023) .....	49
Tabela 8: Enzimas <i>CYP2D6</i> e <i>CYP2C19</i> , a sua localização cromossômica e exemplos de substratos (Altman et al., 2012).....	50
Tabela 9: Tempo (em horas) até os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) atingirem o valor de concentração plasmática máximo ( <i>Infomed</i> , 2023).....	50
Tabela 10: Semivida ( $t_{1/2}$ ) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) ( <i>Infomed</i> , 2023) .....	51
Tabela 11: Resumo das propriedades farmacocinéticas de cada ISRS ( <i>Infomed</i> , 2023)	52
Tabela 12: Função clínica dos alelos <i>CYP2D6</i> , tipo de alelo e valor da atividade para a função atribuída ( <i>Allele Functionality Table</i> , 2021) .....	54

Tabela 13: Frequência de cada alelo do *CYP2D6* entre diferentes populações. A frequência de cada alelo específico é dada em percentagem. A população específica é mencionada antes da frequência do alelo. A negrito encontram-se os valores que possuem as maiores percentagens. (adaptado de Pratt et al., 2021) ..... 56

Tabela 14: Função clínica dos alelos *CYP2C19* e tipo de alelo para a função atribuída (Whirl-Carrillo et al., 2021)..... 60

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

**5HIAA** – 5 Hidroxi-Indol-Acético

**5HT** – Serotonina

**ADT** – Antidepressivo(s) Tricíclico(s)

**ALDH** – Aldeído Desidrogenase

**BDNF** – *Brain Derived Neurotrophic Factor*

**CPIC** – *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*

**CYP450** – Citocromo P450

**DALY**<sup>1</sup> – Anos de Vida Ajustados pela Incapacidade

**DSM-5** – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

**EMA** – *European Medicines Agency*

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GAD**<sup>2</sup> – Ansiedade Generalizada

**HAM-A** – *Hamilton Anxiety Scale*

**ICD-11** – *International Classification of Diseases*

**iMAO** – Inibidores da Monoamina Oxidase A

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**ISRS** – Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação da Serotonina

**ISRSN** – Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

**MAO** – Monoamina Oxidase A

**NICE** – *National Institute for Health Care Excellence*

**NMDA** – Glutamato N-metil-D-aspartato

**SABA** – Agonistas Beta de Ação Curta

**SEP** – Sintomas Extrapiramidais

**SERT** – Transportador Serotoninérgico

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**T3** – Tri-iodotironina

**T4** – Tiroxina

**TCC** – Terapia Cognitiva Comportamental

**TSH** – Hormona Estimulante da Tireoide

---

<sup>1</sup> As siglas destacadas são universalmente reconhecidas em inglês. Recorreu-se à respetiva tradução.

<sup>2</sup> As siglas destacadas são universalmente reconhecidas em inglês. Recorreu-se à respetiva tradução.

**TSPT** – Transtorno do Stress Pós-Traumático

**VA** – Valor de Atividade Metabólica

**YLL**<sup>3</sup> – Anos de Vida Perdidos

---

<sup>3</sup> As siglas destacadas são universalmente reconhecidas em inglês. Recorreu-se à respetiva tradução.

## 1. Introdução

O medo é a resposta emocional a uma ameaça real ou percebida. A ansiedade é a antecipação da futura ameaça (American Psychiatric Association, 2022).

A ansiedade encontra-se ligada ao medo, sendo uma manifestação do estado de humor orientado para o futuro, consistindo num sistema de resposta cognitivo, afetivo, psicológico e comportamental que se associa à preparação ou antecipação de circunstâncias ou eventos vistos como ameaça (American Psychiatric Association, 2022; Chand & Marwaha, 2023).

Esta doença apresenta-se como uma das patologias psiquiátricas mais comuns, sendo a sua verdadeira prevalência desconhecida, uma vez que a ajuda médica ou farmacêutica não é procurada pela grande maioria da população (Bandelow & Michaelis, 2015).

Além da prevalência, apresenta-se como uma doença que aporta um peso considerável, sendo impactante a nível global. O papel da ansiedade nos transtornos da ansiedade em prever o risco de mortalidade ainda hoje permanece incerto (Meier et al., 2016).

O período pandémico COVID-19 introduziu uma maior relevância a este tema, num contexto globalizado, sendo que ainda hoje esta condição se mantém como um desafio para os indivíduos que necessitam de tratamento efetivo (McGowan, 2020).

Dentro dos transtornos de ansiedade, estes são definidos como transtorno de pânico, transtorno da ansiedade generalizada, agorafobia, transtorno da ansiedade de separação e fobias específicas, onde o transtorno do stress pós-traumático (TSPT) se exclui desta categoria, de acordo com o mais recente *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5). Adicionalmente temos preconizados pela *International Classification of Diseases* (ICD-11) mais dois transtornos, nomeadamente o transtorno da ansiedade social e o mutismo seletivo. Assim sendo, todos estes subtipos caracterizam-se das seguintes formas:

O transtorno do pânico caracteriza-se por ataques de pânico inesperados e a preocupação constante de ter outro ataque de pânico. Também é possível visualizar alterações relacionadas com ataques de pânico, como a evitação de certas atividades ou situações que possam provocar ataques (American Psychiatric Association, 2022).

O transtorno da ansiedade generalizada define-se principalmente pela preocupação constante e excessiva acerca de vários domínios, sejam estes relacionados

com eficácia na escola ou no trabalho, onde o indivíduo não se sinta sob controlo de alguma destas situações. Além desta preocupação constante e excessiva, é possível experienciar cansaço, sentir-se no limite, sentir facilmente cansaço, dificuldade de concentração, ter a mente vazia, estar mais irritável, sentir tensão muscular e perturbações no sono (American Psychiatric Association, 2022).

A agorafobia consiste no medo e ansiedade de duas ou mais das seguintes circunstâncias: utilizar transportes públicos, estar em espaços abertos, estar em espaços fechados (lojas ou teatros), estar numa fila ou numa multidão ou estar fora de casa sozinho. O comportamento comum baseia-se na evitação deste tipo de cenários, uma vez que o indivíduo sente que não poderá escapar ou ter ajuda no caso de sintomas de pânico, incapacitantes ou situações embaraçosas (quedas ou incontinência), causando uma preocupação excessiva (American Psychiatric Association, 2022).

O transtorno da ansiedade de separação define-se como o medo atípico para a sua idade e nível de desenvolvimento quando se separa de figuras de forte ligação. Existe o medo persistente e excessivo ou ansiedade relativamente a danos, perdas ou separações destas figuras de forte ligação. O indivíduo pode experienciar pesadelos e sintomas físicos (American Psychiatric Association, 2022).

O mutismo seletivo caracteriza-se por uma seletividade constante na fala, sendo característico da infância, a criança demonstra competência linguísticas em situações sociais específicas, por exemplo, em casa. Noutro ambiente, como a escola (tipicamente) a criança consistentemente não é capaz de falar com outros indivíduos. Será frequente o diagnóstico de mais transtornos da ansiedade para estes casos (*Anxiety Disorders*, 2023; *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*, 2021).

O transtorno da ansiedade social é marcada pelo medo excessivo ou ansiedade que ocorre consistentemente numa ou mais situações sociais (durante uma conversa ou discussão), fazer alguma coisa enquanto está a ser observado (comer ou beber na presença de outros) ou a representar à frente de outros indivíduos (fazer um discurso ou apresentação). Nestas situações, o indivíduo mostra preocupação excessiva relativamente à forma como poderá agir ou mostrar sintomas de ansiedade e que poderá levar a uma avaliação negativa por parte de outros indivíduos. Por sua vez, é comum que sejam evitadas situações sociais específicas ou que sejam suportadas com medo e ansiedade intensos (*International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*, 2021).

Todos estes transtornos apresentam uma elevada taxa de morbilidade, onde se inclui o uso de substância de abuso, alcoolismo e depressão *major*. A presença de

ansiedade numa frequência constante aumenta o risco de eventos cardiovasculares. Noutras situações poderá quebrar as técnicas de desenvolvimento social, piorando a qualidade de vida. Aliado a este facto, a ansiedade não tratada tem como fator preditivo transtornos psiquiátricos, onde se inclui, para além da depressão, elevadas taxas de suicídio. (Chand & Marwaha, 2023; Fisher et al., 2022).

A conceção do suicídio inevitavelmente deveria tornar-se no fator mais crítico de se controlar, contrariamente à consideração que o papel da ansiedade tem assumido no suicídio masculino. A evidência indica que o risco de suicídio se encontra num dos picos mais elevados no momento do diagnóstico de uma doença mental e, globalmente, o suicídio apresenta-se como a quarta maior causa de mortalidade em indivíduos do sexo masculino na faixa etária compreendida entre os 15 e os 44 anos (Drioli-Phillips et al., 2020; Organization, 2014; Walker et al., 2015).

A ansiedade encontra-se implicada em várias teorias proeminentes para o suicídio, onde assim que o esquema para o suicídio esteja ativo, a ansiedade e a agitação podem servir como uma expressão de fixação no suicídio que por sua vez interage com a sensação de desesperança, resultando no aumento do risco de suicídio (Bentley et al., 2016).

A qualidade do sono é essencial para manter um bom estado de saúde, agregando saúde física e cognitiva. Num indivíduo com ansiedade, a privação do sono será algo mais expectável na ansiedade generalizada. Caso esta seja desvalorizada poderá contribuir para o desenvolvimento de sintomas depressivos, em adição a possíveis ideações suicidas e automutilações (Chand & Marwaha, 2023; Hanson & Huecker, 2023; Munir & Takov, 2022; Sarchiapone et al., 2014).

A terapêutica atual assenta principalmente na utilização de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). Podem ser também utilizados Antidepressivos Tricíclicos (ADT). De forma a minimizar sintomas agudos de ansiedade, como a elevada tensão e agitação, podem ser utilizadas benzodiazepinas. De forma a otimizar a seleção terapêutica, será importante que a prescrição seja feita de acordo com a preferência do doente, tendo em conta tratamentos atuais e anteriores, comorbilidades associadas, idade, sexo, planeamento familiar, bem como o custo e acesso aos cuidados de saúde (Baldwin et al., 2011, 2014; Szuhany & Simon, 2022).

Desde 1990 até 2015 têm-se verificado um aumento na prevalência da ansiedade a nível internacional, podendo este motivo estar relacionado com falha terapêutica, de

possível origem genética, nomeadamente a nível da metabolização dos fármacos utilizados (Lai et al., 2015).

De acordo com dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), o consumo de antidepressivos em Portugal quase duplicou entre 2010 e 2022, sendo que para os países integrantes desta organização o consumo deste grupo farmacoterapêutico tem tido uma tendência crescente (anexo I) (OECD, 2023).

Para esta revisão narrativa, o foco encontra-se na análise dos polimorfismos *CYP2D6* e *CYP2C19* do metabolismo dos ISRS, dada a sua importante ação a nível de eficácia e segurança na terapêutica farmacológica da ansiedade (J. Hicks et al., 2015).

Esta revisão basear-se-á na revisão da literatura, abordando a ansiedade, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina, os polimorfismos associados à ansiedade e os genes específicos que possibilitem novos caminhos que permitam uma maior seletividade e tolerância nesta terapêutica.

A metodologia de pesquisa e os critérios de seleção basearam-se na procura de artigos no *PubMed*, *Science direct*, *PharmGKB*, *Ensembl*, *The Lancet*, *Cochrane e Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®)*, nos últimos 10 anos, utilizando termos médicos *major* ou palavras-chave: *anxiety*; *SSRI*; *CYP2D6*; *CYP2C19*; *polymorphism*; *metabolization*; *metabolism*; *pharmacokinetics*; *pharmacodynamics*; *pharmacogenetics*; *pharmacotherapeutics*. O foco foi superior nos artigos mais recentes, a menos que a evidência científica específica fosse escassa ou que os artigos mais antigos apresentassem informação particularmente relevante. Dentro dos artigos selecionados foi dada prioridade às revisões sistemáticas, meta-análises e casos clínicos de referência com o máximo de evidência clínica.

## 2. Ansiedade – Estado de arte

### 2.1. Epidemiologia da ansiedade

A falta de procura de auxílio médico ou farmacêutico para gerir a ansiedade afeta a obtenção de resultados epidemiológicos completamente precisos, não só em fatores como a prevalência e incidência, mas também relativamente à mortalidade que esta patologia poderá acarretar (Meier et al., 2016).

#### 2.1.1. Prevalência

De acordo com os dados da *Global Burden of Disease* (figura 1), podemos inferir que Portugal (a verde), em relação com o resto do mundo (a roxo) apresenta cerca do dobro da prevalência para transtornos da ansiedade. 9,08% de indivíduos em Portugal apresentam esta condição, enquanto que a nível global esta percentagem, para o ano de 2019, os transtornos da ansiedade representam 4,05% da população mundial. Concretamente, quase 1 a cada 10 portugueses apresenta um transtorno de ansiedade (*VizHub - GBD Results, 2019*).

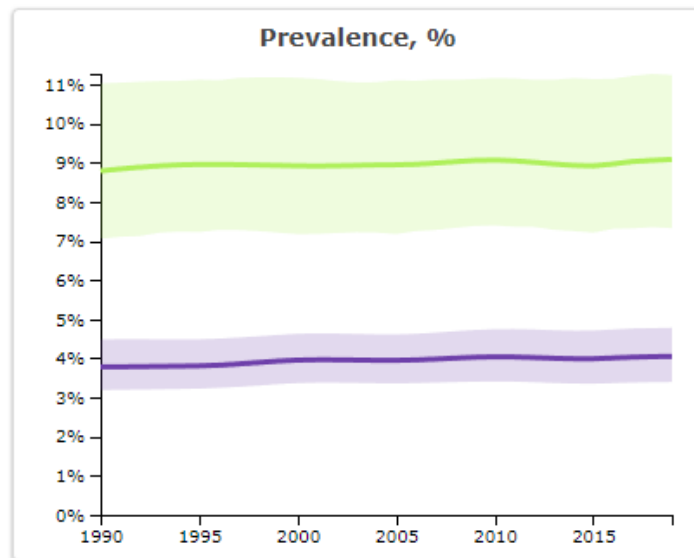


Figura 1: Prevalência da ansiedade, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível global

Global, ambos sexos, todas as idades, transtornos da ansiedade ■  
 Portugal, ambos sexos, todas as idades, transtornos da ansiedade ■

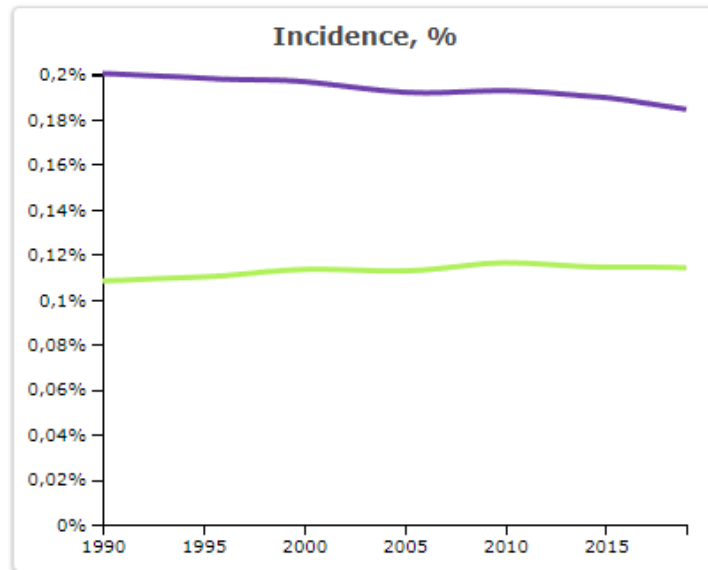
(*VizHub - GBD Results, 2019*)

Os transtornos de ansiedade apresentam um rácio de 2:1, tendo o sexo feminino a maior prevalência. Existe um maior nível de hospitalizações em indivíduos com maior

literacia comparativamente com indivíduos de menor literacia. A situação empregatícia revela-se um fator socioeconómico de maior prevalência para a população desempregada (Remes et al., 2018).

### 2.1.2. Incidência

Também para o ano de 2019, verificámos o valor para a incidência, em percentagem, comparando Portugal com o restante mundo (figura 2):



**Figura 2: Incidência da ansiedade, em percentagem, desde 1990 até 2019, para Portugal e a nível global**

Global, ambos sexos, todas as idades, transtornos da ansiedade ■  
Portugal, ambos sexos, todas as idades, transtornos da ansiedade ■

*(VizHub - GBD Results, 2019)*

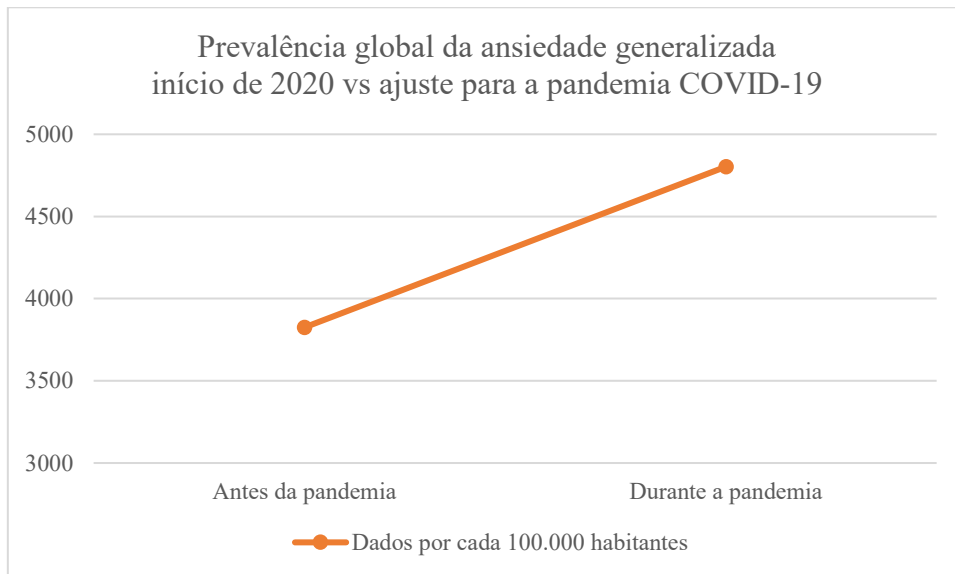
Conseguimos interpretar uma incidência de 0,18% em Portugal e de 0,11% no resto do mundo, para o ano de 2019. Tendencialmente, estes valores permaneceram relativamente estáveis desde 1990, no decurso de 29 anos (*VizHub - GBD Results, 2019*).

### 2.1.3. Tendência SARS-COV2

De acordo com Santomauro et al., 2021, a pandemia COVID-19 teve um impacto significativo, onde para o ano de 2020 analisaram tanto a prevalência como importância da ansiedade generalizada, tendo encontrado um agravamento maior na prevalência para o sexo feminino e um agravamento preocupante para a faixa etária mais jovem.

Uma das mais significantes correlações foi a associação entre uma elevada taxa de infeção por COVID-19 com uma elevada prevalência para a ansiedade. Comparando

o número de casos de ansiedade generalizada antes da pandemia COVID-19 estar instaurada e após esta iniciar (reunindo informações até 29 de janeiro de 2021). Obtiveram um aumento adicional de cerca de 76,2 milhões de casos, que correspondeu a 977,5 [IC 95% 824,8-1161,6] novos casos por cada 100.000 habitantes. Percentualmente, este aumento reflete-se em 20,36% novos casos, fruto do contexto pandémico (Santomauro et al., 2021).



**Figura 3: Prevalência por 100.000 habitantes para a ansiedade generalizada, comparando valores pré e durante pandemia COVID-19 (até 29/01/2021)**

A figura 3 ilustra o aumento na prevalência de casos de ansiedade generalizada, existindo, antes da pandemia uma estimativa de 3824,9 [IC 95% 3283,3-4468,1] casos por 100.000 habitantes e durante a pandemia 4802,4 [IC 95% 4108,2-5588,6] casos por 100.000 habitantes (Santomauro et al., 2021).

#### 2.1.4. Impacto da doença

Em termos de peso da doença, globalmente, os transtornos de ansiedade eram responsáveis por 35,5 milhões de anos de vida ajustados pela incapacidade (DALYs), o que equivale a 454,8 DALYs por cada 100.000 habitantes, antes da pandemia COVID-19 (Santomauro et al., 2021).

Até dia 29/01/2021, Santomauro D et al., estimam um aumento em 9,05 milhões de DALYs. Fazendo o ajuste para a pandemia COVID-19, os transtornos de ansiedade foram responsáveis por 44,5 milhões de DALYs, correspondendo a 570,9 por cada 100.000 habitantes (Santomauro et al., 2021).

Os DALYs têm sido consistentes ao longo de cada faixa etária, existindo um pico no início da vida adulta (~ 30 anos), sendo o sexo feminino responsável por uma maior quantidade de DALYs (Whiteford et al., 2015).

### 2.1.5. Mortalidade associada à ansiedade (suicídio)

O suicídio acaba por ser a consequência devastadora da doença no seu estado mais descontrolado. De acordo com dados de 2019, estima-se que o suicídio se encontre em décimo quinto lugar entre as causas que provocam mais anos de vida perdidos (YLLs). O suicídio para esta classificação subiu quatro lugares, comparativamente com o estudo anteriormente realizado (2010) (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020).

Moitra, M et al. aferiram o risco relativo para o suicídio (tabela 1), onde evidenciaram (Moitra et al., 2021):

**Tabela 1: Risco relativo para o suicídio (previsão) (95% IC)** (adaptado de Moitra et al., 2021)

Doença	Ambos sexos	Masculino	Feminino
Depressão Major	7,64 [4,3-13,58]	7,78 [4,34-13,93]	7,51 [4,18-13,51]
Perturbação bipolar	6,05 [3,38-10,83]	6,15 [3,4-11,13]	5,94 [3,29-10,75]
Esquizofrenia	5,98 [3,33-10,72]	6,09 [3,73-10,98]	5,94 [3,29-10,75]
Ansiedade	4,89 [2,76-8,69]	4,98 [2,78-8,91]	4,81 [2,68-8,64]
Distímia	4,11 [2,09-8,09]	4,18 [2,12-8,26]	4,04 [2,02-8,06]

O sexo masculino apresenta um risco relativo para o suicídio maior que o sexo feminino. Além destes resultados, aferem que idade avançada se encontra associada a um risco acrescido para o suicídio (Moitra et al., 2021), complementando a revisão efetuada por Whiteford et al., 2015.

Apesar destes valores e comparativamente com outras doenças psiquiátricas, a ansiedade não se apresenta como a patologia com maior risco relativo de suicídio (Bentley et al., 2016; Moitra et al., 2021).

Outro estudo indica que apesar da estatística significativa, a tentativa e ideação suicida apresentam-se como fracos preditores. Contudo, a taxa de risco de morte por suicídio revela-se bastante superior a estes dois *outcomes* (Bentley et al., 2016).

## 2.2. Etiologia

O risco de desenvolver ansiedade e perturbações afetivas pode ficar aumentado através da interação entre genes *S-5HTTLPR* e o polimorfismo *Val66Met* do *Brain Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) que resultou numa alteração na secreção do

*BDNF*. A metilação do gene *BDNF* (*BDNF-Met*) e o *S-5-HTTLPR* predispõe alterações epigenéticas, que contribuem para uma maior suscetibilidade a adversidades ambientais. Kang et al. descobriram que a hipermetilação do promotor *BDNF* no sangue de indivíduos com depressão ou ideação suicida poderá ser um biomarcador para risco de suicídio (Kang et al., 2013; Règue-Guyon et al., 2018).

### **2.3. Fatores de risco**

A ansiedade aparenta ter fatores biopsicológicos como fatores de risco, que poderá levar a comportamentos disfuncionais, resultado da interação entre o cérebro e o ambiente. Poderá ser desencadeada pela terapêutica farmacológica, fitoterapêutica, abuso de substâncias, trauma, memórias de infância, violência familiar na infância, transtornos de pânico e *stress* crônico. A exposição a substâncias ou condições ambientais que gerem ansiedade e sintomas afetivos podem ativar a desregulação da plasticidade sináptica através de fatores neurotróficos (*Anxiety Disorders*, 2023; Chand & Marwaha, 2023; De Venter et al., 2013; Règue-Guyon et al., 2018).

Abordando a terapêutica farmacológica que poderá levar ao transtorno da ansiedade (tabela 2), existe a possibilidade de os estimulantes causarem ou piorarem a condição descrita, uma vez que os estimulantes aumentam a atividade das células nervosas no Sistema Nervoso Central (SNC). Adicionalmente, os agonistas beta de ação curta (SABA), classe farmacológica classificada como *life saving*, funciona ao promover a broncodilatação rápida, podendo contribuir para o transtorno do pânico ao envolver efeitos adversos como tremores, nervosismo e dificuldade em manter o sono. Os corticosteroides em altas dosagens podem incluir sintomas como irritabilidade, dificuldades em manter o sono e alterações humorais. Os descongestionantes poderão contribuir para sintomas de ansiedade, uma vez que esta classe terapêutica provoca vasoconstrição, reduzindo o fluxo sanguíneo, podendo levar a sintomas como fadiga, nervosismo e dificuldade em manter o sono (*Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control*, 2022; Li et al., 2021).

A nível de suplementação, existe evidência para a cafeína como estimulante, estando esta relacionada como agravante da ansiedade e contribui para dificuldades em adormecer (*Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control*, 2022).

**Tabela 2: Terapêutica farmacológica e fitoterapêutica como fator de risco para o transtorno da ansiedade generalizada (*Anxiety Disorders*, 2023)**

\*em altas dosagens

Classe farmacológica	Princípios ativos
Estimulantes	Caféina, lisdexanfetamina, metilfenidato
Agonistas beta de ação curta (SABA)	Salbutamol
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)	Sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSN)	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina
Corticosteroides	Prednisolona, metilprednisolona, dexametasona
Hormonas da tiroide	Levotiroxina
Descongestionantes	Pseudoefedrina
Anti-histamínicos	Difenidramina
Substâncias psicoativas	LSD, metanfetaminas, canábis*, crack/cocaína
Benzodiazepinas	Zolpidem, alprazolam, diazepam, lorazepam, oxazepam

#### 2.4. Diagnóstico, sinais e sintomas da ansiedade

Os sinais e sintomas para a ansiedade divergem mediante o subtipo de ansiedade que a pessoa possua (tabela 3):

Tabela 3: Sinais e sintomas para cada subtipo dos transtornos de ansiedade (*Anxiety Disorders, 2023*)

Transtorno de ansiedade	Sinais e sintomas
Ansiedade generalizada	Cansaço, preocupação, nervosismo e irritabilidade instável; sensação fácil de cansaço; dificuldade de concentração; cefaleias; tensão muscular; dores estomacais; perturbações no sono (dificuldade em adormecer ou manter o sono).

Transtorno de pânico	Palpitações ou taquicardia; suores; tremores; dormência; dores no peito; sensações de perda de controlo e desgraça iminente.
Transtorno da ansiedade de separação	Dificuldade em dormir; preocupação extrema acerca de magoar entes queridos ou si próprio; sensação de doença quando longe de entes queridos; dificuldade em sair de casa ou mesmo ir até à escola.
Agorafobia	Evitação de situações como usar transportes públicos; estar em espaços abertos; estar em espaços fechados; estar numa fila ou estar numa multidão; estar fora de casa sozinho por medo intenso de experienciar sensações de pânico.
Fobias específicas	Ansiedade intensa acerca de cenários específicos (exemplos, voos, alturas, animais específicos, injeções/agulhas, sangue)
Mutismo seletivo	Timidez extrema; medo de uma situação de grande embarço; retraimento; comportamento de ligação; acessos de raiva; traços compulsivos.
Ansiedade social	Corar, suar ou tremer; palpitações ou taquicardia; dores estomacais; postura rígida com uma voz demasiado suave; dificuldade em estabelecer contacto visual com pessoas que não conhece; sensação de medo em que possam julgar o indivíduo negativamente.

---

Os anexos II-VIII, apresentam os critérios de diagnóstico para os transtornos de ansiedade abrangidos pelas versões 4 e 5 do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM).

É importante destacar que tanto a sensação de medo como a de ansiedade cruzam-se significativamente, mas diferem, sendo que o medo se associa à excitação autonómica

necessária para o mecanismo *fight or flight*, pensamentos de perigo imediato e pensamentos de fuga. A ansiedade associa-se mais à tensão muscular e vigilância constante em preparação para o perigo consequente, cautela e comportamentos evitativos (American Psychiatric Association, 2022).

## **2.5. Diagnóstico diferencial**

É importante saber distinguir um transtorno de ansiedade e outras patologias que se assemelham clinicamente, sejam estas: abuso de substâncias, alcoolismo, asma, cetoacidose diabética, delírios, feocromocitoma e hipertireoidismo.

A ansiedade difere do abuso de substâncias, sendo que a ansiedade será catalisada pelo abuso e uso de substâncias e o uso e abuso de substâncias será catalisado pela ansiedade, funcionando estas duas comorbilidades num ciclo de manutenção mútua (Mohamed et al., 2020; Smith & Book, 2008).

O alcoolismo advém do consumo excessivo e crônico de álcool, que atua como depressor no SNC. Similarmente ao abuso de substâncias, o álcool entra em coexistência com a ansiedade. A chave para o diagnóstico diferencial assenta na linha temporal dos sintomas e dos comportamentos (Mohamed et al., 2020; Smith & Book, 2008).

A asma mal controlada poderá estar acompanhada de uma exacerbação de sintomas de ansiedade, sendo mais prevalente existirem sintomas de ansiedade num indivíduo com asma do que num indivíduo normal. Estes doentes apresentam um maior risco para necessidade de cuidados de emergência, podendo a ansiedade afetar o controlo da patologia (Ciprandi et al., 2015; Licari et al., 2022; Morin et al., 2021; Ye et al., 2021).

A cetoacidose diabética poderá ser confundida com ansiedade por partilhar sintomas típicos como náuseas, vômitos e dor abdominal. A divergência entre a cetoacidose diabética e a ansiedade rege-se pela presença de um aroma frutado característico no hálito em doentes com esta complicação aguda da diabetes. Adicionalmente, evidência sugere que indivíduos com cetoacidose diabética recorrente apresentem níveis mais elevados de ansiedade e indivíduos com transtornos de ansiedade apresentem uma taxa maior de admissão hospitalar por cetoacidose diabética (Galler et al., 2021; Garrett et al., 2021).

Comumente na pediatria e em adultos de maior idade, a ansiedade poderá causar sintomas como pensamento desorganizado, confusão, dificuldade de concentração, sendo estes sintomas descritos como delírio (Banchs & Lerman, 2014; Wang et al., 2021).

Um indivíduo com feocromocitoma poderá experimentar hipertensão, suores e cefaleias, sendo sintomas de pânico e ansiedade os principais da patologia, resultado da libertação hormonal a partir do tumor da glândula suprarrenal. Deve ser excluído o diagnóstico desta doença no caso de existência de transtorno de pânico crónico (Alguire et al., 2018).

Num indivíduo com hipertiroidismo será espectável observar a elevação dos níveis de tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), que resulta na redução da hormona estimulante da tiroide (TSH). Estas alterações hormonais culminam não só em sinais e sintomas, nomeadamente, fadiga, nódulos na tiroide, bócio, tremores e intolerância ao calor, como dificuldades de concentração e ansiedade. É algo frequente o diagnóstico de ansiedade antes do diagnóstico de hipertiroidismo. Esta descaracterização poderá levar a vários adiamentos até à procura de cuidados de saúde primários. (Bode et al., 2022; Zader et al., 2019).



### **3. Estratégias de intervenção no tratamento**

A escolha do tipo de intervenção para a ansiedade deverá sempre ter em conta a preferência do doente, sendo que esta decisão pode influenciar diretamente os *outcomes* do paciente diretamente, associando-se a uma maior retenção ao tratamento e a melhores resultados clínicos (Mergl et al., 2011; Swift et al., 2011).

Estima-se que, em média, os indivíduos candidatos a intervenção terapêutica para a ansiedade preferem três vezes mais psicoterapia a farmacoterapia (McHugh et al., 2013).

Existem duas áreas terapêuticas que predominam no tratamento dos distúrbios da ansiedade, sendo estes a farmacoterapia e a psicoterapia. Concretamente, relativamente ao tratamento podemos escolher entre uma das opções ou combiná-las, sendo que a combinação tem sido a mais eficiente para a gestão da terapêutica (Bandelow et al., 2017).

#### **3.1. Psicoterapia**

A psicoterapia para casos de ansiedade é uma das opções para o tratamento desta patologia. Todos os pacientes que sofram de algum distúrbio de ansiedade necessitam de alguma forma de apoio, e este pode partir pelo apoio em conversa e atenção aos problemas emocionais que se associam ao transtorno da ansiedade. Em algumas situações será comum a necessidade de intervenção de tratamento psicológico formal, podendo ser realizado em regime de ambulatório (Bandelow et al., 2017).

Como opções psicoterapêuticas mais frequentes existe a terapia cognitiva comportamental e a terapia de aceitação ou comprometimento, sendo estas algumas das escolhas que o doente pode fazer. Existem também, outras possíveis abordagens psicoterapêuticas menos comuns, podendo estas ser: terapia de exposição, terapia comportamental dialética, dessensibilização e reprocessamento do movimento ocular, terapia interpessoal, terapia psicodinâmica, terapia psicanalítica e terapia musical (Ströhle et al., 2018).

##### **3.1.1. Terapia cognitiva comportamental (TCC)**

A terapia cognitiva comportamental assenta em modelos de relação, entre estes a cognição, a emoção e o comportamento. Existem três aspetos de cognição enfatizados, sendo estes os pensamentos automatizados, distorções cognitivas e crenças ou esquemas subjacentes. É uma terapia estruturada, didática e orientada em objetivos na forma de terapêutica (Chand et al., 2023).

Como objetivo, a TCC tem como objetivo uma intercolaboração entre o terapeuta e o doente, procurando modificar certos padrões do pensamento e comportamento com o objetivo de trazer uma mudança significativa no humor do doente e na forma como este vive a sua vida (Cuijpers et al., 2019; Webb et al., 2019).

Na terapêutica da ansiedade, a TCC baseia-se na remoção de pensamentos negativos automatizados, que podem ocorrer na ansiedade generalizada, podendo ser utilizada como monoterapia ou em combinação com ISRS. No transtorno do pânico, a TCC pode assentar na dessensibilização de possíveis gatilhos que desencadeiem um ataque de pânico. Esta técnica apresenta um efeito adverso potencial, sendo possível contribuir para um aumento moderado na ansiedade (Chand et al., 2023; Locke et al., 2015).

### **3.1.2. Terapia de aceitação ou comprometimento**

A terapia de aceitação ou comprometimento assenta em compreender que a dor, o luto, a perda, a decepção, doença, medo e ansiedade são acontecimentos inevitáveis da vida. O objetivo desta terapêutica não é a eliminação ou a supressão destas experiências, mas sim a perseguição de novas áreas e direções da vida, como crescimento pessoal, trabalho com significado e relações íntimas em contraste com as experiências duras (Dindo et al., 2017).

A aceitação acontece quando o indivíduo de forma voluntária experiencia algo automático e por vezes indesejado (emoções ou sensações) sem tentar controlar a forma, frequência ou sensibilidade destas experiências. Estas estratégias têm-se mostrado eficazes em aumentar a persistência ao realizar tarefas (Levin et al., 2012; Zhang et al., 2018).

### **3.2. Modificações de estilo de vida**

Para além da farmacoterapia e da psicoterapia existem hábitos que o indivíduo poderá adotar de forma a melhor gerir o distúrbio da ansiedade. Como opções temos o exercício físico, aeróbico, sendo um exemplo um regime de corrida de 5 quilómetros três vezes por semana. Outros exemplos são a hipnose, treino autogénico e *biofeedback*, acupuntura, osteopatia ou homeopatia (Bandelow et al., 2017; Ströhle, 2019; Wedekind et al., 2010).

A adaptação de técnicas de *mindfulness* têm-se mostrado efetivas e em rápido crescimento (Rodrigues et al., 2017).

### 3.3. Farmacoterapia

De forma a determinar a eficácia da terapêutica, severidade da doença e monitorizar o progresso da terapia é comum utilizarem-se escalas, onde podem ser incluídas a *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) para a ansiedade generalizada, a *Panic and Agoraphobia Scale* (PAS) para o transtorno do pânico ou agorafobia e a *Liebowitz Social Anxiety Scale* (LSAS) para a ansiedade social (Bandelow et al., 2017).

Não existindo um diagnóstico esclarecedor para definir o transtorno de ansiedade presente, as terapêuticas que apresentam maior eficácia para a totalidade dos transtornos são os ISRSN (venlafaxina), benzodiazepinas, ISRS (escitalopram), ADTs, pregabalina, quetiapina e hidroxizina (Bandelow et al., 2015). Para estes casos, será sempre vital equacionar o potencial risco/benefício que cada opção terapêutica possa apresentar.

No caso de falha na resposta terapêutica será necessário aferir que o diagnóstico foi efetuado corretamente, a adesão à terapêutica confirmou-se, a dose prescrita cobriu todo o espectro e que o período foi suficiente para a adequação terapêutica. O caso mais comum para falência terapêutica costuma ser apenas estar prescrita a dose mais baixa ou a experiência de efeitos adversos nas 2 primeiras semanas, onde ainda não será expectável alguma melhoria no quadro clínico do indivíduo (Bandelow et al., 2017).

#### 3.3.1. Ansiedade generalizada (GAD)

Seguindo as linhas orientadoras do *National Institute for Health Care Excellence* (NICE), para o tratamento da ansiedade generalizada existem várias opções para a GAD:

A 1ª linha assenta na escolha de um ISRS. Dentro desta classe terapêutica a sertralina apresenta-se como o fármaco que apresenta a melhor relação custo-efetividade. No caso de ineficácia terapêutica com um ISRS será importante considerar um outro ISRS alternativo ou alternar a classe terapêutica de ISRS para ISRSN (considerada a 2ª linha terapêutica). Para fazer esta escolha será necessário ter em conta os potenciais efeitos adversos, o risco de suicídio, a tendência de manifestação de sintomas de abstinência e as experiências anteriores do doente ao tratamento. No caso de tanto um ISRS ou um ISRSN não ser tolerado, será importante considerar a pregabalina (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

A quetiapina por vários momentos demonstrou ser o fármaco mais eficaz, apresentando os maiores efeitos na escala HAM-A. Todavia, apresenta-se como o fármaco com menor adesão à terapêutica, considerando-se como a menos tolerável, o que

explica o motivo de não apresentar aprovação terapêutica para o tratamento da GAD pela *Food and Drug Administration* (FDA) nem na *European Medicines Agency* (EMA). Similarmente, a buspirona, agonista do recetor 5-hidroxitriptamina 1A, apresenta de certa forma eficácia, contudo não demonstra superioridade vs placebo/ fármacos equivalentes na maioria dos casos (Bandelow et al., 2017; Bandelow & Wedekind, 2019; Slee et al., 2019).

Não se encontra indicado o uso de benzodiazepinas nem de antipsicóticos para o tratamento de cuidados primários ou secundários da GAD, sendo que as benzodiazepinas podem ser utilizadas terapêuticamente apenas durante um curto período, correspondente às crises de ansiedade. Esta acaba por ser a decisão uma vez que esta classe terapêutica apresenta baixa tolerância, possível adição ao fármaco e consequente dependência e interações sinérgicas com o álcool e opioides. Tanto a paroxetina como as benzodiazepinas, que apresentam uma utilização frequente para a terapia da GAD demonstram uma maior propensão para desistência de tratamento (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020; Slee et al., 2019).

O recente ansiolítico, ocinaplon, apesar de não comercializado em Portugal nem apresentando aprovação pela EMA<sup>4</sup>, apresenta resultados promissores, não obstante à baixa evidência clínica (Slee et al., 2019). A agomelatina apresenta-se eficaz, mas aparenta ter efeitos críticos no fígado. A viladazona apresenta má tolerância (Freiesleben & Furczyk, 2015; Slee et al., 2019).

O período considerado ótimo para cumprimento de terapêutica será igual ou superior a um ano, devido à elevada probabilidade de recidiva (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

### **3.3.2. Transtorno do pânico e agorafobia**

Partindo pelas linhas orientadoras do NICE, para o tratamento do transtorno do pânico e agorafobia existem as seguintes opções:

A 1ª linha assenta em TCC ou na escolha de um antidepressivo, para os casos onde a doença se manifeste há um período mais largo e que a intervenção psicológica não tenha trazido benefícios (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

---

<sup>4</sup> até ao momento da redação desta revisão narrativa

Relativamente aos antidepressivos, indica-se de primeira linha os ISRS, com o escitalopram, a sertralina, o citalopram a paroxetina e a venlafaxina<sup>5</sup>. Existe também evidência para a utilização de ADTs, no qual é fulcral a categorização da faixa etária do indivíduo, de forma a garantir a não utilização desta classe farmacológica nos idosos (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

Caso um ISRS não seja tolerado ou não exista melhoria do quadro clínico no espaço de 12 semanas (3 meses) será necessário equacionar a necessidade de uma terapêutica alternativa, tendo em consideração a imipramina<sup>6</sup> ou a clomipramina (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

À semelhança da GAD, as benzodiazepinas não se encontram indicadas para o tratamento de indivíduos com transtorno do pânico. Também sem indicação terapêutica são os anti-histamínicos e os antipsicóticos (*Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management*, 2020).

### 3.3.3. Ansiedade social

Para a gestão da ansiedade social podemos seguir as recomendações da *National Health Service* (NHS) e do *National Institute of Mental Health* (NIMH):

À semelhança da agorafobia e do transtorno do pânico a psicoterapia revela-se como o principal alicerce para a gestão da ansiedade social, com o recurso à TCC através da terapêutica da exposição (primeira opção) ou utilizando a terapia da aceitação e comprometimento (*National Health Service*, 2023; *National Institute of Mental Health*, 2022).

Farmacologicamente, os ISRS (escitalopram e sertralina) e os ISRSN demonstram-se eficazes na gestão terapêutica, podendo também serem utilizados betabloqueadores<sup>7</sup> ou benzodiazepinas. Em caso de falência terapêutica, como alternativa, existe aprovada a utilização da moclobemida, iMAO seletivo e reversível, e a possibilidade de introduzir a pregabalina, atuando como modulador dos canais de cálcio<sup>8</sup> (Bandelow et al., 2017; *National Institute of Mental Health*, 2022).

---

<sup>5</sup> a venlafaxina apresenta-se como o único ISRSN com terapêutica de primeira linha para a agorafobia e para o transtorno do pânico

<sup>6</sup> sem indicação terapêutica em Portugal

<sup>7</sup> os betabloqueadores podem ser utilizados com o propósito de reduzir a frequência cardíaca, sendo mais utilizados em casos de ansiedade de representação

<sup>8</sup> através da ligação aos recetores alfa2-delta dos canais de cálcio dentro dos tecidos do SNC

### 3.3.4. Resumo farmacoterapêutico

A tabela 4 apresenta de forma consolidada um breve resumo farmacoterapêutico para a gestão dos variados distúrbios da ansiedade.

**Tabela 4: Resumo das diferentes linhas farmacoterapêuticas para os distúrbios da ansiedade (ansiedade generalizada, transtorno do pânico e agorafobia e ansiedade social) apresentando-se a 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> linha e outras possíveis alternativas (Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management, 2020; National Health Service, 2023)**

\* sem indicação terapêutica em Portugal

† utilizadas em casos agudos de ansiedade

‡ não aplicável

Distúrbio de ansiedade	1 <sup>a</sup> linha	2 <sup>a</sup> linha	3 <sup>a</sup> linha	Outras alternativas
Ansiedade generalizada	Sertralina	Outro ISRS	ISRSN	Pregabalina, quetiapina, buspirona
Transtorno do pânico e agorafobia	Escitalopram, sertralina, citalopram, paroxetina, venlafaxina	ADT	N/A‡	Imipramina*
Ansiedade social	Escitalopram, Sertralina	Outro ISRS, ISRSN, moclobemida	Pregabalina	Betabloqueador ou benzodiazepina†

### 3.4. Terapêutica emergente

O atual foco da farmacoterapia assenta em modificar os recetores da norepinefrina e GABA, em vez da serotonina (Garakani et al., 2020).

Teoriza-se que a guanfacina<sup>9</sup> com a sua atividade agonista nos recetores alfa-2 pré-sinápticos reduz a sinalização noradrenérgica e conseqüentemente atenua sintomas relacionados com a ansiedade e trauma (Murrough et al., 2015).

A escetamina apresenta-se como um antagonista dos recetores do glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), cada vez com maior evidência clínica antidepressiva, tem-se

<sup>9</sup> aprovada em Portugal para o défice de atenção, mas não comercializada

mostrado promissora para a gestão do distúrbio da ansiedade (Garakani et al., 2020; Murrough et al., 2015).

O riluzol, indicado para o prolongamento da sobrevivência de doentes com esclerose lateral amiotrófica, foi estudado para a gestão do transtorno da ansiedade generalizada, assim como o tróriluzeol, análogo do riluzol, apresenta-se como outra possível opção para o tratamento deste distúrbio, apesar de, até à data ainda não estar aprovado (*ClinicalTrials.Gov*, 2022; Garakani et al., 2020).

A D-cicloserina, agonista parcial do NMDA, indicado para o tratamento da tuberculose, tem sido alvo de vários estudos relativamente ao transtorno do pânico, ansiedade social e fobias específicas, não possuindo aprovação terapêutica até à data de redação desta revisão narrativa (Garakani et al., 2020).

Os exemplos anteriores representam apenas alguns dos potenciais a ser explorados de substâncias já conhecidas e substâncias por conhecer. Cada vez mais a indústria farmacêutica submete e investe em projetos de investigação e desenvolvimento, sendo um dos grandes objetivos a industrialização da medicina personalizada, de forma a garantir as melhores condições de qualidade, segurança e eficácia.



## 4. Os Inibidores Seletivos de Recaptação da Serotonina (ISRS)

As estratégias mais comuns para o tratamento da ansiedade remontam para os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e para os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (ISRSN). Esta é a decisão, uma vez que face à terapêutica de primeira geração (onde se incluem os Inibidores da Monoamina Oxidase e Antidepressivos Tricíclicos) os ISRS e ISRSN apresentam níveis de segurança maiores e também menor toxicidade (Brunton et al., 2018).

### 4.1. Classificação dos ISRS

De acordo com o *Infomed*, a base de dados portuguesa de medicamentos de uso humano, os ISRS, de momento, inserem-se na categoria 2.9.3 – Antidepressores (*Infomed*, 2023).

#### 4.1.1. Obtenção

A serotonina (figura 4 e 5) é sintetizada por duas etapas (figura 6), partindo do triptofano, que através do enzima hidroxilase forma o L-5-hidroxitriptofano e reagindo posteriormente com a descarboxilase do aminoácido L-aromático obtemos a 5-hidroxitriptamina (serotonina – 5HT) (Brunton et al., 2018).

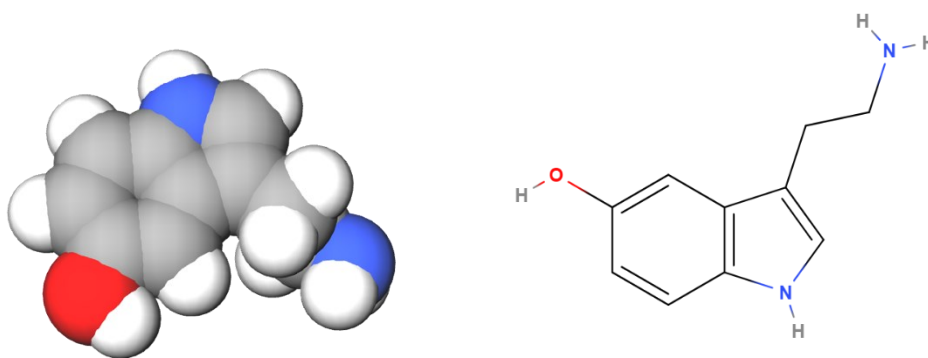


Figura 4 e 5: Modelo da molécula de serotonina e estrutura química da 5-hidroxitriptamina (serotonina) (*MolView*, 2023)

Obtendo a serotonina, esta poderá continuar a transformar-se por 3 novas vias, sendo a via da N-acetilase da 5HT a que forma a N-acetil-hidroxitriptamina e que através do enzima hidroxí-indol-O-metiltransferase (HOIMT) é produzida a melatonina, tendo o seu principal papel, neste caso, na regulação do ritmo circadiano (figura 6) (Bakshi A et al., 2023; Brunton et al., 2018).

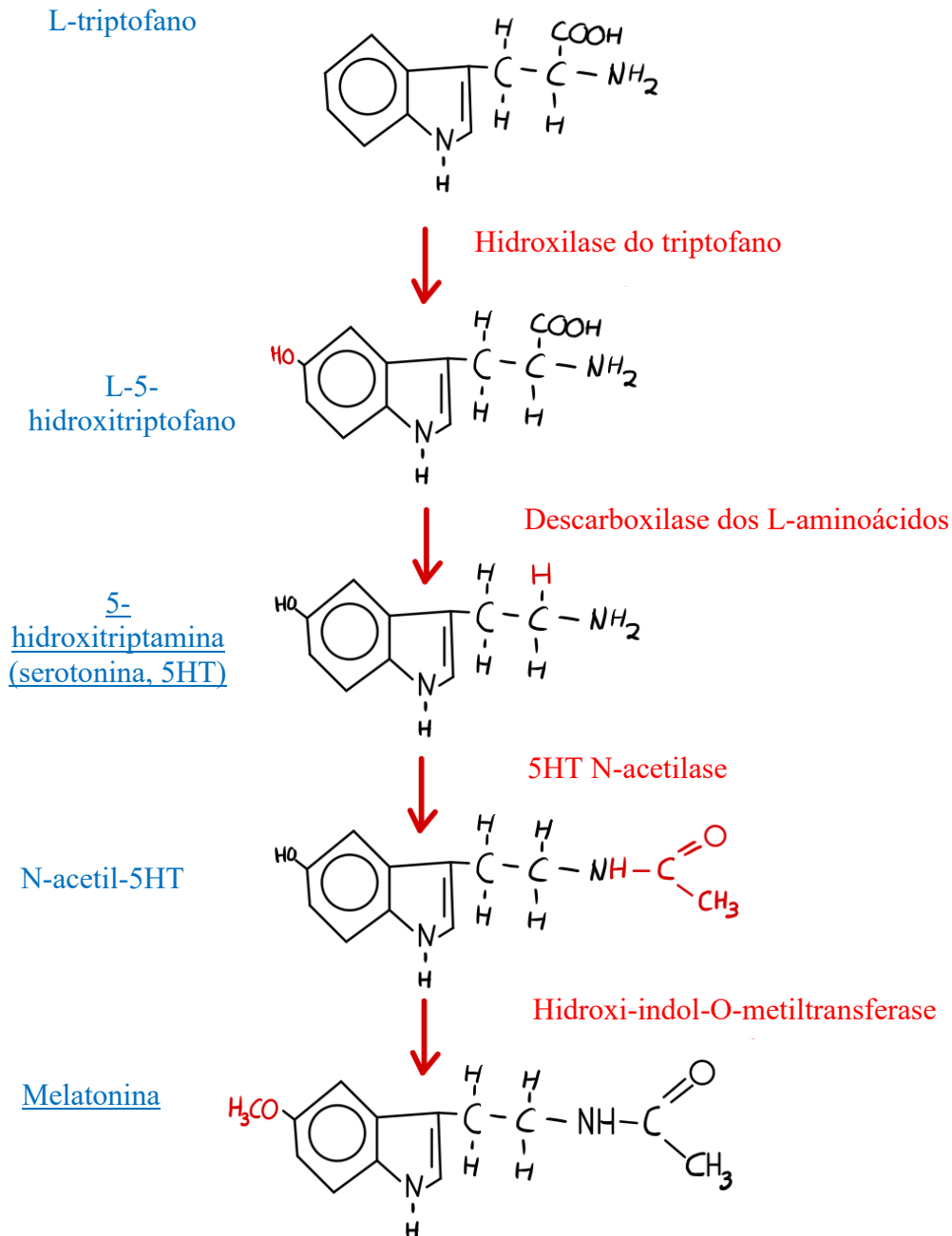


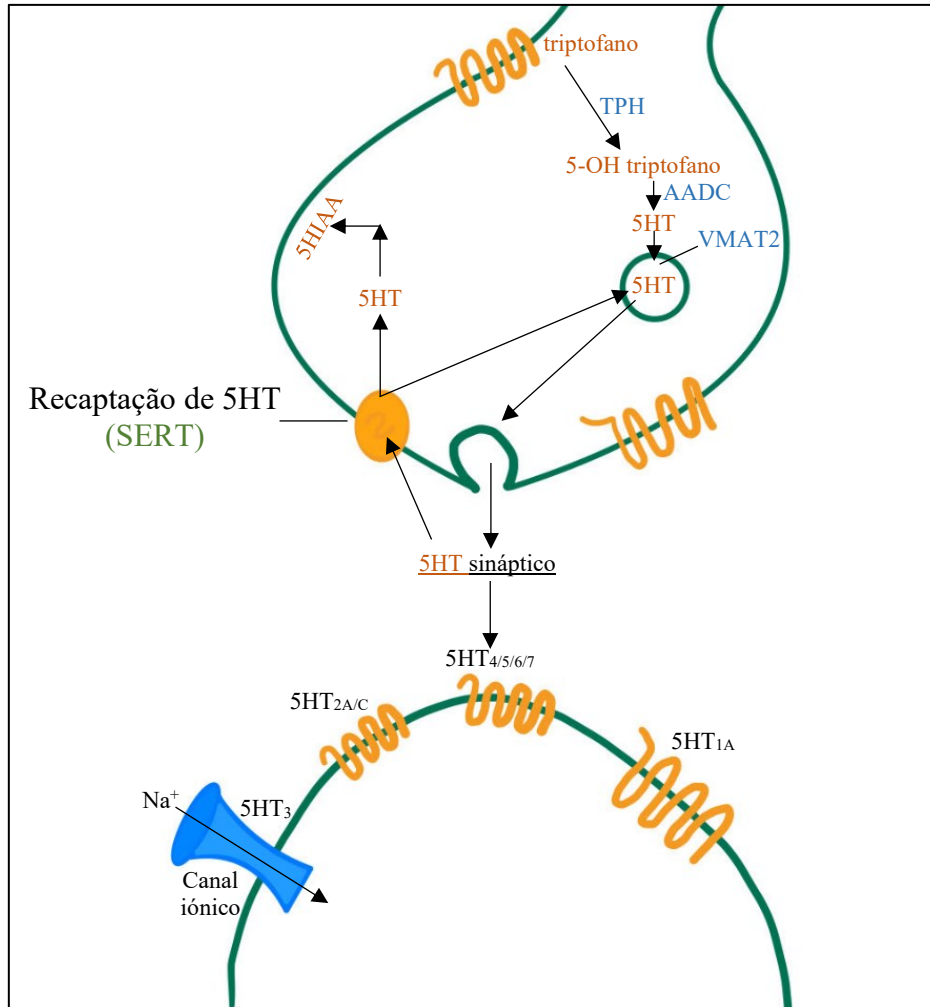
Figura 6: Síntese da serotonina e da melatonina a partir do triptofano

Os ISRS têm como função inibir a recaptação da serotonina, assim como a denominação o enuncia, portanto será espectável uma menor síntese desta molécula e consequentemente da melatonina (Coleman et al., 2019; David & Gardier, 2016).

#### 4.1.2. Sinapse serotoninérgica

O processo da sinapse serotoninérgica inicia-se com a despolarização do sódio e a entrada de cálcio, que ativa o processo de síntese da molécula de 5HT, a partir do triptofano. Assim que esta molécula se liberta do terminal pré-sináptico axonal, a serotonina liga-se aos seus recetores, mediados até 15 recetores serotoninérgicos, que se

dividem em 7 amplas subfamílias (figura 7): recetores ionotrópicos 5-HT<sub>3</sub> (o único com este tipo de recetores) e os recetores 5-HT acoplados à proteína G, os 5-HT<sub>1</sub> (Gi/Go-acoplados), 5-HT<sub>2</sub> (Gq-acoplados), 5-HT<sub>4/6/7</sub> (Gs-acoplados) e os recetores 5-HT<sub>5</sub> (David & Gardier, 2016; KEGG PATHWAY: hsa04726. Genomenet, 2023).



**Figura 7: Sinapse serotoninérgica.** A azul as entidades envolvidas na síntese, liberação e sinalização da recaptação da serotonina. A monoamina oxidase A (MAO) figura a degradação da serotonina, através do transportador serotoninérgico (SERT)

A serotonina poderá ser catabolizada pela monoamina oxidase A (MAO), após o seu retorno através do transportador serotoninérgico (SERT). A 5HT interage com a MAO e com a aldeído desidrogenase (ALDH) que cataboliza a serotonina no ácido 5 hidroxi-indol-acético (5HIAA) (Naoi et al., 2018; Prah et al., 2020). Foi ao desconstruir este mecanismo que, historicamente, se visionou o potencial antidepressivo e se criaram, com maior destaque, os ISRS e os inibidores da MAO (iMAO), mas também os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina e da Noradrenalina (ISRSN).

## 4.2. Atividade

Em 1974 foi publicado o primeiro relatório acerca do medicamento LY110140 (mais tarde denominado de fluoxetina), apresentando uma nova classe farmacêutica, os ISRS, como antidepressivos (Hillhouse & Porter, 2015).

### 4.2.1. Mecanismo de ação

A base da ação farmacológica dos ISRS assenta numa deficiência de serotonina, que poderá estar na génese da depressão e da ansiedade. Assim como o nome sugere, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina inibem a recaptação da serotonina e consequentemente evitam a sua degradação, aumentando a atividade serotoninérgica (figura 8). Especificamente, os ISRS inibem o SERT no axónio pré-sináptico terminal. Com esta inibição, a serotonina permanece em maior quantidade na fenda sináptica, podendo estimular os recetores pós-sinápticos por um maior período (Chu & Wadhwa, 2023; Xue et al., 2016).

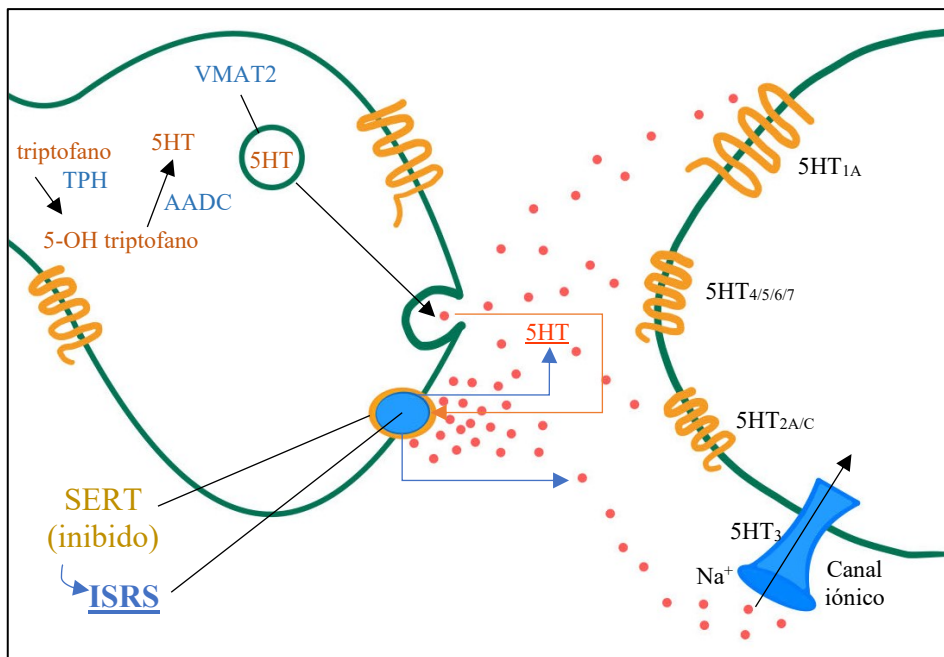


Figura 8: Mecanismo de ação dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS); a vermelho encontra-se ilustrado o percurso da serotonina e a sua posterior acumulação após a inibição do transportador serotonínico (SERT)

## 4.3. Efeitos adversos

Relativamente a outras classes de antidepressivos, tal como referido no início deste capítulo, os ISRS apresentam uma maior segurança e menor toxicidade, sendo que estes têm um efeito muito reduzido nos neurotransmissores, como a dopamina ou a

norepinefrina, a histamina ou a acetilcolina (com a exceção da paroxetina). É por este motivo que esta classe farmacológica apresenta relativamente menos efeitos adversos do que os ADTs e os iMAOs.

Comparativamente com outras classes de medicamentos, os ISRS apresentam maior tolerância, por existirem menos casos de efeitos adversos como a xerostomia, sedação, obstipação, retenção urinária e deficiências de foro cognitivo (Chu & Wadhwa, 2023; Kocsis, 2013). São estes os motivos que potenciam a escolha e preferência desta classe, sendo esta considerada primeira linha para as suas indicações terapêuticas, onde uma delas é a ansiedade.

Em 2004, a *Food and Drug Administration* (FDA) lançou um aviso caixa negra<sup>10</sup> para os ISRS e outras classes de antidepressivos, devido à crescente tendência de suicídios entre a população pediátrica e jovens adultos (até 25 anos). É por este motivo que será sempre imperativo pesar o risco-benefício da introdução deste tipo de terapêutica no doente, tendo sempre em conta o grande risco que a depressão e a ansiedade podem ter para tendências suicidas e que estas necessitam de tratamento (Chu & Wadhwa, 2023; David & Gourion, 2016; Delong & Preuss, 2023).

Esta classe farmacológica tem também uma probabilidade para prolongar o intervalo QT<sup>11</sup>, podendo levar a arritmias fatais como torções das pontas (mais conhecido por *Torsades de pointes*). Esta que se apresenta como uma emergência médica, necessitando de atenção imediata para prevenir morte subita cardíaca (Funk & Bostwick, 2013; Trinkley et al., 2013). Numa meta-análise, Beach et al., 2014 destacam uma associação entre o escitalopram e um maior prolongamento do intervalo QTc, em relação à maioria dos ISRS (fluoxetina, sertralina, paroxetina e fluvoxamina).

Olguner Eker et. al (2017) referem que para a depressão, metabolicamente, um indivíduo com terapêutica antidepressiva, onde incluímos os ISRS, tem uma maior tendência para um aumento no índice de massa corporal (IMC). Também, será expectável um aumento no nível de colesterol de alta densidade e um aumento do perímetro abdominal. Para os indivíduos diagnosticados com ansiedade, não existiu nenhuma alteração clínica significativa (Olguner Eker et al., 2017)!

---

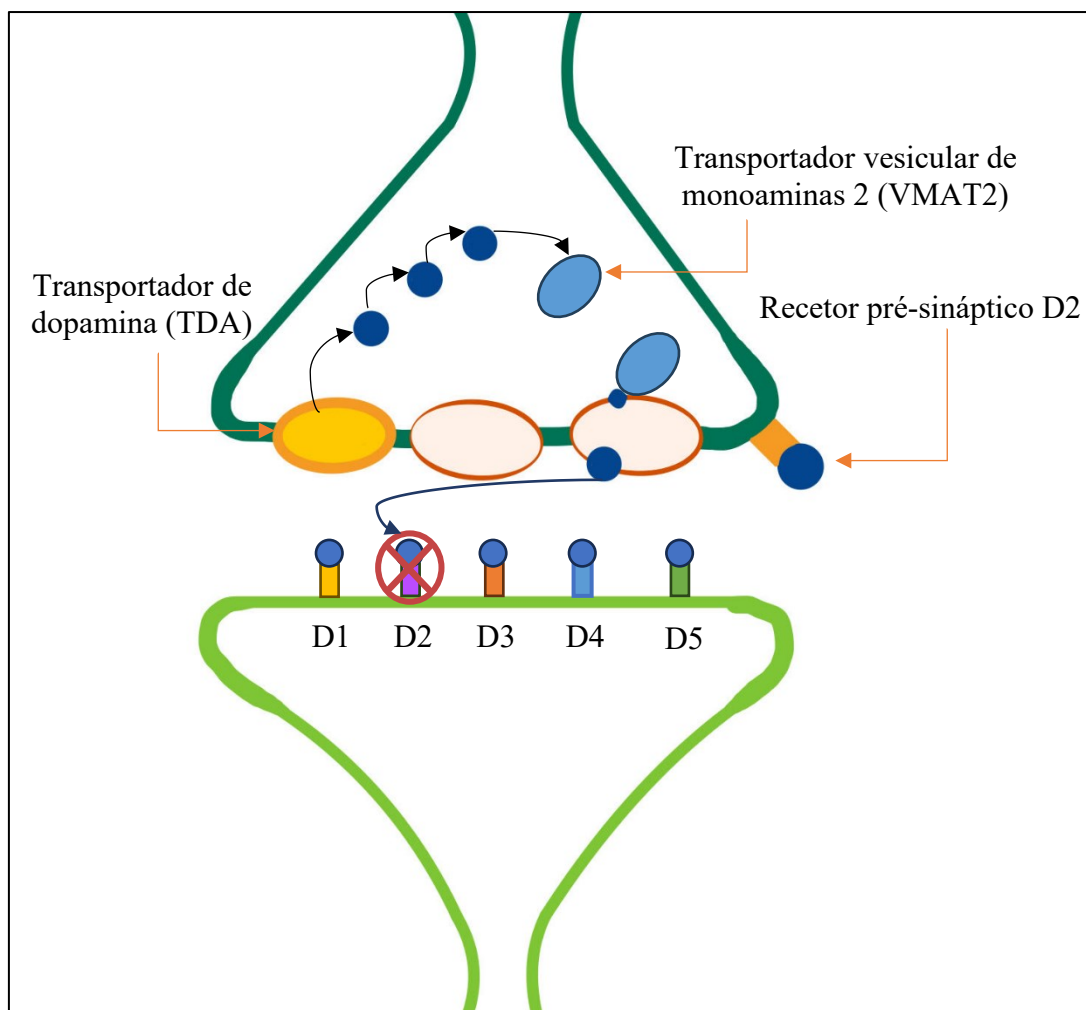
<sup>10</sup> a maior advertência que a FDA pode conceder (*black-box warning*), que tem como objetivo promover a atenção do consumidor aos maiores potenciais riscos que uma medicação pode acarretar

<sup>11</sup> prolongamento do intervalo entre a contração e o relaxamento do miocárdio

### 4.3.1. Sintomas extrapiramidais

Sintomas extrapiramidais (SEP) são incomuns, podendo ser responsáveis pelo desenvolvimento de distonia, acatisia, discinesia e parkinsonismo, estando frequentemente associados a uma fraca qualidade de vida e ao abandono da terapêutica, podendo resultar numa recaída (D'Souza & Hooten, 2023; Edinoff et al., 2021; Guo et al., 2018; Hawthorne & Caley, 2015).

Julga-se que os SEP são causados pelo bloqueio do recetor pós-sináptico dopamina-2 (D2) na substância nigra dos gânglios da base, dentro das vias mesolímbicas e mesocorticais do cérebro (figura 9), sendo esta causa maioritariamente atribuída aos antipsicóticos. Contudo, os antidepressivos têm sido frequentemente relatados como possíveis agentes causais desde 1958. Serão mais suscetíveis para estes sintomas indivíduos com história prévia ou com uma dosagem terapêutica elevada (D'Souza & Hooten, 2023; Hawthorne & Caley, 2015; Mörkl et al., 2020).



**Figura 9: Potencial teoria do mecanismo de ação para os sintomas extrapiramidais (SEP). Figuram-se os 5 recetores dopaminérgicos, D1, D2, D3, D4 e D5, onde se crê que o bloqueio do recetor D2 contribua para a ocorrência de sintomas extrapiramidais.**

Hawthorne, J et al., numa revisão identificou 86 casos publicados envolvendo 91 pacientes com SEP e com terapêutica antidepressiva. Dos 91 pacientes (17 casos de acatisia, 18 de discinesia, 19 de parkinsonismo, 27 de distonia e 10 casos de sintomas mistos de SEP), 80,2% dos casos envolviam ISRS, onde todos os casos se encontraram associados à terapêutica. Mörkl, S et al. identificaram 15 casos de SEP associados a tratamento antidepressivo, onde 7 dos casos envolviam ISRS (46,67%), sendo que os sintomas mais comuns foram a discinesia (6) e a acatisia (4) (Hawthorne & Caley, 2015; Mörkl et al., 2020).

Estas revisões destacam a importância da monitorização contínua de sintomas associados aos SEP, uma vez que existem casos documentados destes persistentes após cessação da terapêutica (Dixit et al., 2015; Guo et al., 2018; Hawthorne & Caley, 2015).

#### **4.3.2. Síndrome serotoninérgica**

A síndrome serotoninérgica, apesar de pouco frequente, pode ser fatal com a utilização de ISRS. Isto deve-se ao facto desta classe terapêutica aumentar a atividade da serotonina, como descrito no seu mecanismo de ação, e contribuir para uma dose tóxica desta. Sendo uma síndrome, o diagnóstico desta será sempre de exclusão, não existindo nenhum teste específico que confirme esta síndrome. Esta reação adversa pode ser despoletada com a utilização normal dos ISRS, como por sobredosagem por parte dos medicamentos desta classe farmacológica, como potenciais interações medicamentosas (figura 10) (Hasani et al., 2019; Simon & Keenaghan, 2023).

Especificamente acerca de interações existem os fármacos que inibem a recaptação da serotonina: a petidina, o tramadol, a pentazocina, a metoclopramida, o ácido valpróico, a carbamazepina, dextrometorfano e a ciclobenzaprina. Existem os moduladores da serotonina que aumentam a disponibilidade de serotonina: o bupropiom, os inibidores da recaptação da norepinefrina-dopamina e a trazodona. Os ADTs e o hipericão (erva de S. João) também estão associados à inibição da recaptação da serotonina. Os iMAOs são a classe farmacológica que mais tende a produzir casos mais perigosos e mais prolongados. Tal como visualizado na figura 6 e 7, a suplementação com triptofano ou fonte rica na dieta aumenta a formação de serotonina e poderá apresentar perigo nos doentes. As substâncias ilícitas, como as anfetaminas, a cocaína, o MDMA e

a levodopa aumentam a liberação de serotonina (Le Mestre et al., 2019; *Medscape*, 2023; Simon & Keenaghan, 2023; Talton, 2020).

Os sintomas da síndrome podem ser identificados por um início súbito de uma tríade de sintomas: cognitivos ou comportamentais (agitação, hipomania e confusão), instabilidade autonômica (hipertermia, diarreia, taquicardia, midríase e diaforese) e mudanças neurológicas (hiperreflexia, mioclonia, tremores, descoordenação motora e rigidez) (Hasani et al., 2019; Simon & Keenaghan, 2023; Talton, 2020).

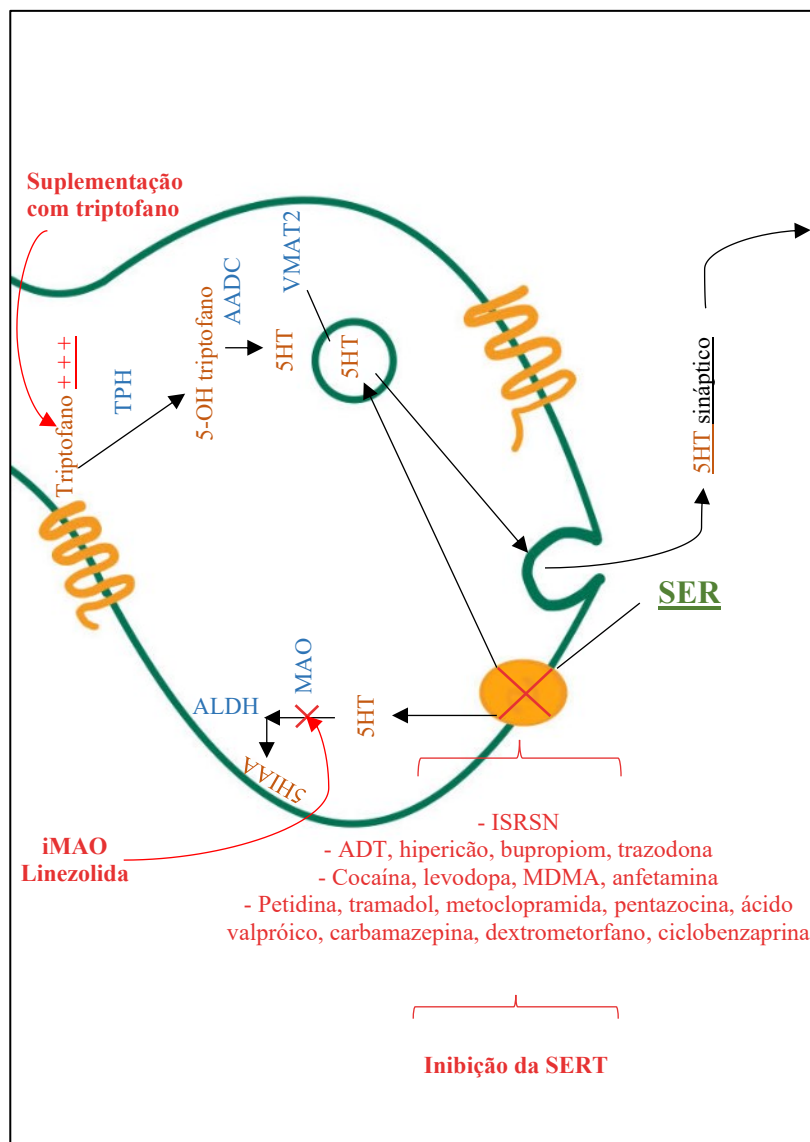


Figura 10: Potenciais interações (suplementos, fármacos e classes farmacológicas, a vermelho; a laranja, os produtos das reações com os variados enzimas, a azul) com os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (ISRS)

#### **4.4. Contraindicações**

A paroxetina encontra-se contraindicada na gravidez, sendo responsável por efeitos teratogênicos, formando defeitos a nível cardiovascular, em específico, malformações cardíacas caso esta se encontre prescrita no primeiro trimestre de gestação (Susser et al., 2016).

A linezolida apresenta-se como um antibiótico com ação inibitória no enzima MAO, sendo recomendado descontinuar o ISRS durante o período de antibioterapia e retomar a terapêutica 24 horas após a última dose deste fármaco (Hasani et al., 2019).

#### **4.5. Farmacodinâmica dos ISRS**

Grande parte dos processos farmacodinâmicos resultam da interação entre recetores, enzimas, proteínas transportadoras, proteínas estruturais, canais iónicos ou transportadores, onde os ISRS atuam. Esta classe farmacológica destaca-se das restantes disponíveis (iMAOs e ADTs), por ter uma grande afinidade ao SERT, evitando os efeitos anti muscarínicos, anti-histamínicos, e anti adrenérgicos (Edinoff et al., 2021; Hiemke et al., 2018).

Comparando os ISRS disponíveis, o escitalopram apresenta-se como o fármaco com maior eficácia a inibir o SERT, apresentando quase o dobro da eficácia em relação ao seu homólogo, citalopram (Edinoff et al., 2021).

A fluoxetina apresenta-se como o fármaco com a ligação menos específica ao SERT, podendo em alta dosagem aumentar os níveis sinápticos de norepinefrina e dopamina. A paroxetina apresenta-se como o fármaco que apresenta a inibição mais potente da SERT, sendo que tanto a fluoxetina como a paroxetina inibem o enzima citocromo P450 2D6 (Edinoff et al., 2021).

A fluvoxamina apresenta-se como um fármaco com alta especificidade ao SERT, sendo um agonista potente do recetor sigma-1<sup>12</sup>. A sertralina pode demonstrar atividade antagonista no recetor sigma-1, contudo com uma menor afinidade do que a fluvoxamina como agonista (Edinoff et al., 2021).

No capítulo 5 abordaremos a farmacocinética dos ISRS, onde será dado um foco superior na etapa da metabolização desta classe terapêutica.

---

<sup>12</sup> O papel do recetor sigma-1 não se encontra inteiramente compreendido; pensa-se que esteja associado a melhorias cognitivas



## 5. Farmacogenética dos ISRS

A resposta individual a um fármaco faz-se por duas vias: a farmacodinâmica e a farmacocinética. A farmacogenética apresenta-se como a ciência que estuda a forma como a variabilidade genética afeta a resposta terapêutica a um fármaco específico, onde diferentes variantes genéticas podem impactar tanto a via farmacodinâmica como a via farmacocinética (Bishop, 2018).

### 5.1. Farmacocinética dos ISRS

#### 5.1.1. Absorção dos ISRS

Os ISRS são comumente administrados com alimentos para diminuir potenciais efeitos gastrointestinais, sendo que este facto não é clinicamente relevante para influenciar a biodisponibilidade dos fármacos (*DrugBank*, 2023; Huddart et al., 2020).

A tabela 5 apresenta, por ordem decrescente, a biodisponibilidade de cada ISRS (*DrugBank*, 2023; *Infomed*, 2023).

**Tabela 5: Biodisponibilidade (em percentagem) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) (*Infomed*, 2023)**

Fármaco	Biodisponibilidade (%)
Fluoxetina	< 90
Citalopram	80
Escitalopram	80
Vortioxetina	75
Fluvoxamina	53
Sertralina	> 44
Dapoxetina	42
Paroxetina	30-60

#### 5.1.2. Distribuição dos ISRS

Os ISRS têm uma alta afinidade às proteínas plasmáticas (tabela 6), apresentando um baixo volume de distribuição (Tracy A Cushing et al., 2018).

**Tabela 6: Afinidade às proteínas plasmáticas (em percentagem) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) (*Infomed*, 2023)**

<b>Fármaco</b>	<b>Afinidade às proteínas plasmáticas (%)</b>
Vortioxetina	98-99
Dapoxetina	98,5
Sertralina	98
Fluoxetina	95
Paroxetina	95
Fluvoxamina	80
Citalopram	< 80
Escitalopram	< 80

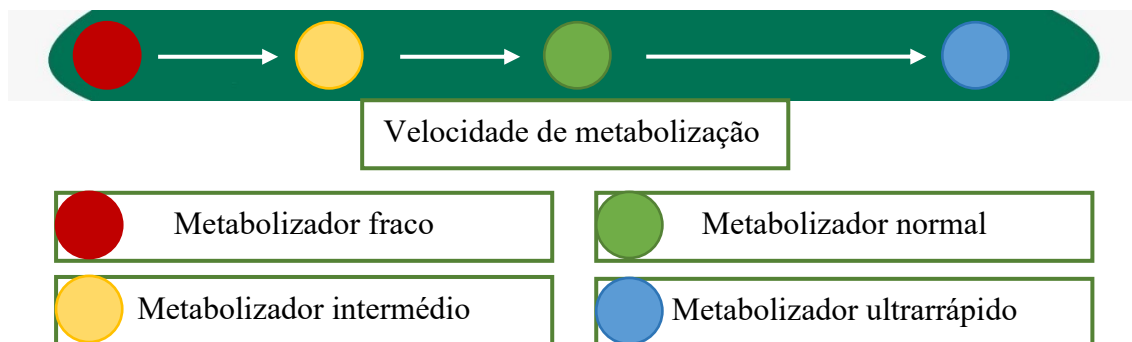
### 5.1.3. Metabolização dos ISRS

Os ISRS são metabolizados pelo sistema oxidase de função mista do citocromo P450 no fígado, ao que consideramos metabolização de fase I (oxidação, redução ou hidrólise). A metabolização de fase II corresponde à excreção, onde pode ocorrer a adição de grupos hidrofílicos para formar compostos inativos hidrossolúveis, que permite a excreção pelo organismo. A metabolização de fase III pode acontecer, onde os compostos formados sofrem metabolização adicional através do transportador ABC/ cassete de ligação de ATP ou de transportadores de soluto). Fármacos como a fluvoxamina, fluoxetina e sertralina inibem enzimas específicas no citocromo *P450* (*CYP450*) até um determinado nível, o que poderá resultar numa maior quantidade de interações fármaco-fármaco do que com o escitalopram e o citalopram (Cederbaum, 2015; Phang-Lyn & Llerena, 2023; Xue et al., 2016).

Os enzimas de metabolização de fase I, alvo de estudo para esta revisão narrativa, *CYP2D6* e *CYP2C19* estão relacionados com o metabolismo diferencial dos ISRS. O citocromo *P450 2C19* codifica um enzima metabolizador que por sua vez metaboliza a sertralina, o citalopram e o escitalopram, dentro dos ISRS (Bank et al., 2018; J. K. Hicks et al., 2015).

Para averiguar a eficácia de metabolização de um fármaco e conseqüentemente parâmetros de qualidade, segurança e eficácia são utilizadas escalas para considerar a velocidade de metabolização, onde podem existir: metabolizadores ultrarrápidos,

normais, intermédios e fracos (figura 11). Dentro da janela terapêutica encontram-se frequentemente metabolizadores intermédios, normais ou extensos.



**Figura 11: Diferentes tipos de metabolizadores, organizados por velocidade crescente de metabolização. O metabolizador fraco apresenta-se como o que menor capacidade apresenta para metabolizar determinados compostos. Em contrapartida, um metabolizador ultrarrápido apresenta a maior velocidade de metabolização**

No que concerne à atividade de metabolização, para a fase I, variações entre o alelo *CYP2C19* identificam que uma velocidade de metabolização fraca para este gene com vários polimorfismos encontra-se associada a um maior risco de efeitos adversos provocados pelos ISRS. Por outro lado, esta fraca metabolização associou-se com uma maior eficácia terapêutica. Relativamente à eficácia terapêutica, esta mesma não se verificou para o citalopram, tendo os resultados relativamente ao estado de metabolização sido inconclusivos (Campos et al., 2022). Outra análise, onde compararam a rapidez de metabolização de cada indivíduo verificou que, para a sertralina, metabolizadores fracos e intermédios relacionam-se com uma maior concentração sérica do fármaco, onde se recomenda uma redução de dose entre 60-25% para reduzir o risco de superexposição neste tipo de doentes (Bråten et al., 2020).

Para o alelo *CYP2D6* é necessário compreender a atividade que o ISRS pode desempenhar: ativação do enzima ou inibição. Em metabolizadores ultrarrápidos onde o enzima é ativado, os indivíduos podem experienciar uma resposta farmacológica exagerada, que resulta num menor tempo de exposição à concentração sérica total do fármaco e conseqüentemente uma maior tolerabilidade, mas menor eficácia. No caso da inibição do enzima, será de esperar uma resposta atenuada em metabolizadores ultrarrápidos (Sanguhl et al., 2011).

Todos os ISRS inibem o alelo *CYP2D6*, sendo o citalopram, a fluoxetina e a paroxetina os fármacos que a inibem com maior potência. A fluvoxamina, por outro lado,

apresenta-se como um inibidor potente do *CYP2C19* e *CYP1A2* (Edinoff et al., 2021; *Infomed*, 2023; Sanchez et al., 2014; Sangkuhl et al., 2011).

A tabela 7 serve com o propósito de apresentar os principais enzimas metabolizadores de cada ISRS.

A vortioxetina passa por um processo de metabolismo extenso, passando por oxidação e conjugação com ácido glucorónico, sendo o principal metabolito o ácido benzoico da vortioxetina, clinicamente inativo. Vários enzimas metabolizam a vortioxetina *in vitro*, onde se inclui o *CYP2D6*, *CYP3A4/5*, *CYP2C19*, *CYP2A6*, *CYP2C8* e *CYP2B6*, sendo o *CYP2D6* o enzima principal *in vivo*. O ácido benzoico é formado através de duas etapas, onde a primeira é a criação de um álcool benzílico através da metabolização do *CYP2D6* (apesar do *CYP2C9* e *CYP2C19* serem capazes do mesmo) e a segunda etapa forma o ácido benzoico, onde os principais enzimas envolvidos, são a álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase (Areberg et al., 2012, 2014; Hvenegaard et al., 2012).

A sertralina pode ser metabolizada por desmetilação, com vista a formar a desmetilsertralina (metabolito ativo da sertralina). Para esta reação se suceder são necessários principalmente os enzimas *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP3A4*. Depois de formada a desmetilsertralina, esta pode ser desaminada para formar a  $\alpha$ -hidroxisertralina cetona através do *CYP3A4*, *CYP2C19*, da MAO-A e da MAO-B (Greenblatt et al., 1999; Obach et al., 2005; Xu et al., 1999).

A paroxetina é metabolizada principalmente pelo *CYP2D6*, que forma a catecol paroxetina. A catecol paroxetina pode ser metilada pela catecol-o-metiltransferase (COMT) para formar os metabolitos M-I e M-II. Os enzimas envolvidos na criação dos conjugados de glucorónio e de sulfato, de acordo com o *PharmGKB* ainda não são compreendidos (Bloomer et al., 1992; Kaye et al., 1989; Maurer et al., 2000; Whirl-Carrillo et al., 2021).

A fluoxetina apresenta uma metabolização extensa, sendo o seu único metabolito ativo a norfluoxetina, que se forma através da desmetilação da fluoxetina. Os enzimas que atuam na biotransformação da R- e S- fluoxetina para os seus metabolitos são o *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP3A4* e *CYP3A5*. O *CYP2C19* preferencialmente catalisa a desmetilação da R-fluoxetina e o *CYP2D6* é crucial para a formação da S-norfluoxetina, tornando muito importante a seleção de doses crónicas (Fjordside et al., 1999; Ring et al., 2001).

A fluvoxamina é metabolizada em duas etapas, começando pelo *CYP2D6*, que forma o fluvoxaminoalcool através de desmetilação oxidativa pelo grupo metoxi. Seguidamente, o fluvoxaminoalcool é convertido em ácido fluvoxamínico pelo enzima álcool desidrogenase (*ADH1A*, *ADH1B* e *ADH1C*) (Miura & Ohkubo, 2007; Spigset et al., 2001).

O escitalopram e o citalopram partilham do mesmo mecanismo de metabolização, uma vez que o S-citalopram é o metabolito ativo do escitalopram. O citalopram apresenta dois enantiómeros, o S-citalopram e o R-citalopram que são convertidos em R- e S-desmetilcitalopram através dos enzimas *CYP2C19*, *CYP3A4* e *CYP2D6*. Posteriormente é o *CYP2D6* que media a N-desmetilação do R- e S-desmetilcitalopram em R- e S-didesmetilcitalopram. Os enzimas *CYP2C19*, *CYP3A4* e *CYP2D6* favorecem a conversão do enantiómero S-citalopram. Por este motivo, considera-se o escitalopram como um antidepressivo mais potente do que o citalopram, uma vez que o citalopram contém os dois enantiómeros (Greenblatt et al., 1999; Matsui et al., 1995; Olesen & Linnet, 1999; RoCHAT et al., 1997; Sanchez, 2006; von Moltke et al., 1999).

A dapoxetina apresenta metabolização extensa tanto no fígado como no rim por vários enzimas, como o *CYP2D6*, *CYP3A4* e a monoxigenase flavina 1 (*FMO1*). O produto final é o N-óxido dapoxetina (Dresser, 2004).

**Tabela 7: Diferentes enzimas metabolizadores para cada Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina (ISRS) (Infomed, 2023)**

† metabolização de menor extensão do que as anteriormente mencionadas

\* monoxigenase flavina

<b>Fármaco</b>	<b>Enzimas metabolizadores</b>
Dapoxetina	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4</i> , <i>FMO1</i> *
Citalopram	<i>CYP2C19</i> , <i>CYP3A4</i> †, <i>CYP2D6</i> †
Fluvoxamina	<i>CYP2D6</i> , <i>ADH1A</i> , <i>ADH1B</i> , <i>ADH1C</i>
Escitalopram	<i>CYP3A4</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2D6</i> †
Sertralina	<i>CYP2C9</i> , <i>CYP2C19</i> , <i>CYP2B6</i> , <i>MAO-A</i> , <i>MAO-B</i>
Fluoxetina	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP2C19</i> †, <i>CYP2C9</i> †, <i>CYP3A4</i> †, <i>CYP3A5</i> †
Paroxetina	<i>CYP2D6</i> , <i>COMT</i>

Vortioxetina	<i>CYP2D6</i> , <i>CYP3A4/5</i> <sup>†</sup> , <i>CYP2C9</i> <sup>†</sup> , <i>CYP2C19</i> <sup>†</sup> , <i>CYP2A6</i> <sup>†</sup> , <i>CYP2C8</i> <sup>†</sup> , <i>CYP2B6</i> <sup>†</sup> , ácido glucorónico (conjugação)
--------------	--

A competição por estes enzimas metabolizadores poderá acontecer, resultado da interação entre fármacos, podendo resultar tanto na perda de eficácia como num efeito sinérgico (Monte et al., 2018; Post W., 2023). A tabela 8 serve para ilustrar a competição entre diferentes substratos para os enzimas alvos desta revisão.

**Tabela 8: Enzimas *CYP2D6* e *CYP2C19*, a sua localização cromossómica e exemplos de substratos** (Altman et al., 2012)

++, significância clínica *major*

Enzima/ gene	Cromossoma	Exemplos de substratos
<i>CYP2D6</i>	22q13.2	Amitriptilina (e outros ADT amina terciários), clopidogrel, (es)citalopram, omeprazol, pantoprazol, sertralina, voriconazol
<i>CYP2C19</i>	10q23.33	Amitriptilina (e outros ADT), aripiprazol, atomoxetina, codeína, dextrometorfano, fluvoxamina, metoprolol, mianserina, MDMA, ondansetrom, paroxetina, propafenona, risperidona, tamoxifeno, tioridazina, timolol, tramadol, tropisetrom, venlafaxina

A concentração plasmática máxima dos ISRS costuma ser atingida no espaço de 2-11 horas, apresentando a tabela 9 o valor teórico para o tempo expectável até que o fármaco atinja o seu pico (Edinoff et al., 2021; Sanchez et al., 2014).

**Tabela 9: Tempo (em horas) até os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) atingirem o valor de concentração plasmática máximo** (*Infomed*, 2023)

Fármaco	Tempo para concentração plasmática máxima (em horas)
Dapoxetina	1-2
Citalopram	3,8
Fluvoxamina	3-8

Escitalopram	4
Sertralina	4,5-8,4
Fluoxetina	6-8
Paroxetina	6-10
Vortioxetina	7-11

#### 5.1.4. Eliminação dos ISRS

Dentro dos ISRS, a grande maioria possui uma semivida entre 13 e 96 horas, mas cada fármaco variará individualmente em termos de eliminação (tabela 10). No caso da fluoxetina (fármaco com maior tempo de semivida), teoricamente, será expectável uma semivida de eliminação de 4 - 6 dias, e no caso do seu metabolito ativo, a norfluoxetina, será expectável uma semivida de eliminação de 4-16 dias. Estas semividas são responsáveis pela persistência do fármaco até 5-6 semanas após a descontinuação deste.

A vortioxetina, a sertralina, o escitalopram e o citalopram apresentam uma farmacocinética linear, onde a concentração de fármaco no organismo aumenta ou diminui proporcionalmente face à dose administrada. Num caso onde a concentração varie tanto mais como menos, face à concentração expectável com a dose administrada, estamos perante um fármaco que apresente uma farmacocinética não-linear. A fluoxetina, a fluvoxamina e a paroxetina são casos que ilustram este tipo de eliminação (Edinoff et al., 2021; Ludden, 1991).

**Tabela 10: Semivida ( $t_{1/2}$ ) dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) (Infomed, 2023)**

†a fluoxetina apresenta uma semivida inicial de 96-144 horas e uma semivida terminal de 96-384 horas, que corresponde ao seu metabolito ativo, norfluoxetina.

\*a dapoxetina apresenta uma semivida inicial de 1,5 horas e semivida terminal de 19 horas, que corresponde ao seu metabolito ativo, desmetildapoxetina.

Fármaco	Semivida (em horas)
Fluoxetina	96-384 <sup>†</sup>
Vortioxetina	66
Escitalopram	30
Citalopram	28-42

Paroxetina	21
Sertralina	22-36
Dapoxetina	19*
Fluvoxamina	13-15

### 5.1.5. Resumo farmacocinético dos ISRS

A tabela 11 apresenta de forma consolidada todas as informações relativamente à biodisponibilidade, tempo para concentração máxima, afinidade às proteínas plasmáticas e tempo de semivida dos ISRS.

Tabela 11: Resumo das propriedades farmacocinéticas de cada ISRS (*Infomed, 2023*)

Fármaco	Tempo de semivida	Tempo para concentração máxima (em horas)	Ligação às proteínas plasmáticas (%)	Biodisponibilidade (%)
Fluoxetina	96-384	6-8	95	< 90
Citalopram	28-42	3,8	< 80	80
Escitalopram	30	4	< 80	80
Vortioxetina	66	7-11	98-99	75
Fluvoxamina	13-15	3-8	80	53
Sertralina	22-36	4,5-8,4	98	> 44
Dapoxetina	19	1-2	98,5	42
Paroxetina	21	6-10	95	30-60

### 5.2. Citocromo P450 e a sua variabilidade terapêutica aos ISRS

Os ISRS são todos metabolizados por enzimas no citocromo P450 do fígado, em particular pelos enzimas *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP2C9*. Para esta revisão narrativa focamo-nos apenas na farmacogenética destes dois primeiros enzimas, uma vez que são os que têm maior atividade metabólica nos ISRS. A evidência sugere que a variação genética influencia a *clearance* e a velocidade da atividade dos enzimas no metabolismo oxidativo, podendo impactar os níveis séricos do metabolito ativo do princípio ativo

administrado, mediante grupos populacionais. Não só estas variações genéticas poderão influenciar a metabolização de fase I como metabolização de fase II e III (J. Hicks et al., 2015; Maggo et al., 2019; Torkamani, 2021; Tracy et al., 2016).

Estas mudanças sugerem que mediante os fatores genéticos e epigenéticos existirá uma grande influencia na metabolização de fármacos e, neste caso, nos ISRS, poderá conferir tanto uma melhor ou pior resposta à terapêutica (maior ou menor eficácia), tolerabilidade e segurança.

### 5.2.1. CYP450 2D6

O citocromo P450 da família 2, subfamília D, membro 6 é um dos polimorfismos envolvidos na metabolização de até 25% dos fármacos de utilização clínica comum, apesar de representar sensivelmente 3% do conteúdo CYP existente no fígado. O *CYP2D6* é o segundo maior metabolizador de fármacos que sofrem metabolização pelos enzimas *P450*, sendo até há pouco tempo considerado um enzima não induzível pelos mecanismos clássicos. Atualmente julga-se que mudanças na regulação da transcrição têm um papel na indução da *CYP2D6* durante a gravidez (Hebert, 2013; Ryu & Hebert, 2022).

A sua atividade principal é a hidroxilase de esteroides. O anexo IX demonstra a sequência de aminoácidos para o *CYP2D6* (*CYP2D6*, 2023; Tirona & Kim, 2017).

O *CYP2D6* apresenta uma grande variabilidade entre indivíduos graças aos polimorfismos genéticos. A maioria dos ISRS aprovados apresentam metabolismo oxidativo executado por este enzima (Storelli et al., 2019; van der Wouden et al., 2017).

O *CYP2D6* é desafiante de compreender e estudar devido ao seu polimorfismo genético. A variação genética para este enzima pode resultar em alguns doentes não terem enzima, alguns possuírem uma atividade fraca com apenas um alelo ativo, alguns com dois alelos ativos e outros com genes duplicados (Ryu & Hebert, 2022).

Existe evidência significativa que demonstre que a previsão fenotípica através do genótipo é útil para orientar regimes terapêuticos para certas classes terapêuticas e fármacos. Esta previsão tem como objetivo diferenciar metabolizadores fracos, intermédios, normais e ultrarrápidos. O *CYP2D6* destaca-se por não ser facilmente induzido através de exposição xenobiótica, onde a rifampicina ou a carbamazepina, conhecidos por serem indutores clássicos do *CYP*, não aparentam induzir o *CYP2D6*. Contudo, durante a gravidez é expectável um aumento significativo na expressão deste enzima, o que sugere que a expressão do *CYP2D6* se encontra sob regulação

transcricional e alguma variabilidade na expressão deste enzima poderá ser expectável por causa desta regulação (Obach & Isoherranen, 2022; Ramamoorthy et al., 2022; Tirona & Kim, 2017).

### **5.2.1.1. Diferentes variantes**

Existem pelo menos 100 alelos do *CYP2D6* documentados onde existem variantes mais comuns mediante populações. A *CYP2D6*\*6 (sem função, com uma alteração por *splicing*) ocorre em 25% dos caucasianos e apresenta-se como a maior causa para um metabolismo fraco do *CYP2D6*. O alelo *CYP2D6*\*4 foi primeira variante a ser identificada (em 1990), constituindo a explicação principal para um fenótipo de metabolizadores fracos entre caucasianos. (Demkow, 2016; J. K. Hicks et al., 2013).

Os alelos mais comuns do *CYP2D6* correspondem ao *CYP2D6*\*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*9, \*10, \*17, \*29, \*41 (Taliun et al., 2021).

De acordo com o *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), os alelos conhecidos para o *CYP2D6* diferem em termos de valor de atividade e função clínica. A Tabela 12 apresenta esquematicamente as diferenças entre os vários alelos *CYP2D6*. Para poder categorizar os diferentes tipos de alelos em metabolizadores ultrarrápidos, normais, intermédios e fracos consideramos (Kane, 2021):

- Metabolizadores ultrarrápidos contêm um diplótipo com um valor de atividade superior a 2,25;
- Metabolizadores normais contêm um diplótipo com um valor de atividade entre 1,25 e 2,25;
- Metabolizadores intermédios contêm um diplótipo com um valor de atividade entre 0,25 e 1;
- Metabolizadores fracos contêm um diplótipo com um valor de atividade de 0 (Kane, 2021).

Globalmente, os fenótipos de metabolizador normal e intermédio são os mais comuns. Os metabolizadores normais podem corresponder a 43-67% da população e os intermédios podem ser compostos por 10-44% adicionais (*Allele Functionality Table*, 2021).

**Tabela 12: Função clínica dos alelos *CYP2D6*, tipo de alelo e valor da atividade para a função atribuída (*Allele Functionality Table*, 2021)**

† valor calculado para a atividade do alelo \*41x3 é de 1,5, apesar de ser considerado um alelo de função normal

Tipo de alelo	Alelo <i>CYP2D6</i>	Valor calculado para a atividade
Função normal	*1, *2, *9x2, *17x2, *27, *29x2, *33, *34, *35, *39, *41x2, *45, *46, *48, *53, *41x3 <sup>†</sup>	1
Função diminuída	*9, *10x2, *14, *17, *29, *41, *49, *50, *54, *55, *59	0,5
Função bastante diminuída	*10	0,25
Sem função	*3, *3x2, *4, *4x2, *4x $\geq$ 3, *5, *6, 6x2, *7, *8, *11, *12, *13, *15, *18, *19, *20, *21, *31, *36, *36x2, *38, *40, *42, *44, *47, *51, *56, *57, *60, *62, *68, *69, *81, *92, *96, *99, *100, *101, *114, *120, *124, *129	0
Função aumentada	*1x2, *2x2, *35x2, *45x2	2
Função bastante aumentada	*1x $\geq$ 3, *2x $\geq$ 3	$\geq$ 3

Até à data de redação desta revisão existem 78 alelos com função conhecida, de 150 alelos descritos, existindo até ao período atual 72 alelos com função incerta ou desconhecida, correspondendo a 48% dos alelos existentes para o *CYP2D6* (*Allele Functionality Table*, 2021).

Considera-se o *CYP2D6\*1* como o alelo de referência e costuma inferir-se quando nenhuma variante investigada por um teste de genotipagem é detetada. Este alelo confere atividade enzimática normal e pode ser encontrado em muitos indivíduos com fenótipo de metabolizador normal, de acordo com a classificação da CPIC (Kane, 2021).

É importante perceber a frequência fenotípica, uma vez que determinada prevalência em certos alelos poderá determinar a dosagem para cada regime terapêutico. É entre grupos populacionais que se verificam as maiores diferenças alélicas. Nos indivíduos de descendência europeia os alelos *CYP2D6\*3*, *\*5*, *\*6* e *\*41* são os mais comuns, enquanto o *CYP2D6\*17* (menor atividade, polimorfismo não-sinónimo<sup>13</sup>) está presente em 30% da população africana. O *CYP2D6\*10* (menor atividade, polimorfismo não-sinónimo<sup>13</sup>) e o *CYP2D6\*41* (menor expressão, polimorfismo de nucleotídeo único<sup>14</sup> intrónico que causa uma alteração por *splicing*) são comumente encontrados até 50% e 10% da população asiática. O *CYP2D6\*5* (deleção do gene) está presente em 5% da população total. Foram descritas até 13 cópias de duplicações do gene *CYP2D6* para alelos funcionais e não funcionais com fenótipos que conferem metabolização ultrarrápida na população africana. A dose, resposta terapêutica e risco de toxicidade dos antidepressivos é altamente dependente na farmacogenética do *CYP2D6* (Gaedigk et al., 2017; Koopmans et al., 2021; Tirona & Kim, 2017).

O *CYP2D6* em comparação com outras enzimas *CYP450* contém várias duplicações de genes que podem conferir um fenótipo metabolizador ultrarrápido. Estes fenótipos designam-se de *CYP2D6\**XN**, onde *XN* se refere ao número de cópias do gene. Exemplificando, *CYP2D6\*1X2* representa duas cópias de *CYP2D6\*1*. Os alelos *CYP2D6\*1XN*, *\*2XN* e *\*35XN* conferem uma maior função metabólica, enquanto os alelos *CYP2D6\*12XN* e *CYP2D6\*41XN* conferem uma menor função metabólica e o alelo *CYP2D6\*4XN* não confere função. A maioria dos polimorfismos do *CYP2D6* resultam num alelo que carece de atividade metabólica (McGraw, 2014).

**Tabela 13: Frequência de cada alelo do *CYP2D6* entre diferentes populações. A frequência de cada alelo específico é dada em percentagem. A população específica é mencionada antes da frequência do alelo. A negrito encontram-se os valores que possuem as maiores percentagens.** (adaptado de Pratt et al., 2021)

† VA: Valor de atividade metabólica, de acordo com os critérios CPIC

N/A: Não aplicável, sem valores para o polimorfismo dentro da população específica

<sup>13</sup> Polimorfismos de nucleotídeo único não sinónimos (nsSNPs) são alterações de uma única base que levam a uma mudança na sequência de aminoácidos da proteína codificada.

<sup>14</sup> Polimorfismo de nucleotídeo único - SNP

Alelo <i>CYP2D6</i>	VA <sup>†</sup>	Africano (%)	Asiático (%)	Europeu (%)	Latino (%)	Outros (%)
<b>*2</b>	1	<b>16-20</b>	<b>12-29</b>	<b>28</b>	N/A	N/A
<b>*3</b>	0	<1	<1	1,6	N/A	N/A
<b>*4</b>	0	3-5	0,5-9,1	<b>18,5</b>	N/A	N/A
<b>*5</b>	0	3-5	3-5	3-5	N/A	N/A
<b>*6</b>	0	0,5	0,5	1	N/A	N/A
<b>*7</b>	0	<0,05	0,01-0,6	<0,5	N/A	N/A
<b>*8</b>	0	N/A	N/A	0,02	N/A	Americanos: 0,1
<b>*9</b>	0,5	<0,5	<0,5	2,8	1,60	N/A
<b>*10</b>	0,25	4-6	<b>9-44</b>	<2	N/A	N/A
<b>*12</b>	0	0,08-0,3	N/A	0,02	N/A	Americanos indígenas: 1,7
<b>*14</b>	0,5	N/A	0,3	N/A	N/A	N/A
<b>*15</b>	0	0,60	<0,05	<0,05	N/A	N/A
<b>*17</b>	0,5	<b>17-19</b>	<0,5	<0,5	2,30	N/A
<b>*21</b>	0	N/A	0,4	N/A	N/A	N/A
<b>*29</b>	0,5	<b>9-12</b>	<0,5	<0,5	1,5	N/A
<b>*31</b>	0	<0,1	<0,1	<1	<1	N/A
<b>*40</b>	0	0,5-1,3	N/A	<0,1	N/A	N/A
<b>*41</b>	0,5	<b>4-11,5</b>	<b>2-12</b>	<b>9</b>	N/A	N/A
<b>*42</b>	0	<0,5	<0,5 (Ásia central- sul)	N/A	N/A	N/A
<b>*49</b>	0,5	N/A	1 (Este Asiático)	N/A	N/A	N/A
<b>*56</b>	0	<0,2	N/A	<0,2	N/A	N/A
<b>*59</b>	0,5	N/A	N/A	0,7	N/A	N/A
<b>Genes híbridos</b>	0	<1	1 (Este Asiático)	<1	N/A	N/A

### **5.2.1.2. Impacto do CYP2D6 na resposta dos ISRS para a ansiedade**

As Guidelines do CPIC dividem as recomendações terapêuticas de acordo com o fenótipo *CYP2D6* e pelo ISRS escolhido.

A dapoxetina apresentando metabolização extensa por parte do *CYP2D6* apresenta um metabolismo diferente mediante o haplótipo que o indivíduo apresente. No caso de um doente com o haplótipo *CYP2D6\*10* (função bastante diminuída; VA: 0,25), este poderá apresentar uma *clearance* menor comparando com o alelo *CYP2D6\*1* (função normal; VA: 1). O metabolismo da dapoxetina poderá ser ainda influenciado por outros fatores genéticos ou clínicos (Hu et al., 2016).

A fluoxetina à semelhança do citalopram, em termos de metabolismo apresenta as mesmas recomendações, de acordo com as *Clinical Annotations* do *PharmGKB*. Um metabolizador normal (VA: 1) irá beneficiar de um metabolismo maior comparando com doentes que não possuam alelos funcionais. O mesmo verificar-se-á quando compararmos a combinação entre um haplótipo normal (*\*1*) e um de função aumentada (*\*1xN*) com doentes que possuam dois alelos normais, dois alelos sem função ou um alelo de função normal em combinação com um alelo sem função. Será expectável apresentarem um aumento no metabolismo da fluoxetina (Dorado et al., 2004; Gassó et al., 2014).

Doseando a sertralina serão necessárias doses progressivamente mais altas deste fármaco quanto maior atividade metabólica o doente apresentar (Bijl et al., 2008).

A fluvoxamina, a paroxetina e a vortioxetina relativamente ao *CYP2D6* são os fármacos que até ao momento desta revisão apresentam a informação e evidência mais robusta.

Doseando a fluvoxamina será importante ter em consideração os indivíduos metabolizadores fracos, onde se recomenda uma dose inicial 25-50% menor em relação à dosagem recomendada, titulando a dose mais lentamente em relação a um metabolizador normal ou considerar um ISRS alternativo que seja clinicamente apropriado, sem uma metabolização predominante do *CYP2D6*. A metabolização fraca para a fluvoxamina aumenta a concentração plasmática, podendo influenciar uma maior probabilidade de reações adversas. Metabolizadores intermédios, normais e ultrarrápidos não possuem recomendações especiais (Bousman et al., 2023; J. Hicks et al., 2015).

A paroxetina não deverá ser selecionada no caso de doentes que apresentem um metabolismo ultrarrápido, uma vez que a resposta à terapêutica tem um benefício muito reduzido, acabando por ser inferior ao risco. No caso de metabolizadores intermédios e

fracos é considerada uma dose inicial reduzida, seguida de uma lenta titulação, onde a dosagem de manutenção, para os metabolizadores fracos, deverá ser 50% da dosagem normal (Bousman et al., 2023; J. Hicks et al., 2015).

A vortioxetina segue o mesmo padrão que a paroxetina e a fluvoxamina, onde metabolizadores fracos devem iniciar uma dose 50% mais baixa do que a recomendada e ir titulando até à dose máxima recomendada, ou encontrar uma alternativa farmacológica que não possua metabolização predominante por parte do *CYP2D6*. No caso de metabolizadores ultrarrápidos é recomendada terapêutica alternativa a fármacos que sejam metabolizados predominantemente pelo *CYP2D6* ou titular a dose de vortioxetina até 0% acima da dose de manutenção recomendada. As recomendações gerais mantêm-se no caso de metabolizadores normais e intermédios. (Bousman et al., 2023; J. Hicks et al., 2015).

No caso de existir algum problema em relação ao metabolismo de um doente relativamente à atividade do *CYP2D6*, a testagem genética fornece informação valiosa para informar a escolha do fármaco ou a dosagem para o indivíduo em questão (Kane, 2021).

### 5.2.2. CYP450 2C19

O *CYP2C19* é um membro vital para a superfamília P450 e contribui para cerca de 16% do conteúdo hepático total. Localiza-se no cromossoma 10q24, conhecendo-se progressivamente mais polimorfismos para este gene (Gurusamy & Shewade, 2014).

O anexo X mostra a sequência de aminoácidos para o *CYP2C19*. O *CYP2C19* é altamente polimórfico, catalisando o metabolismo de vários fármacos, como a fenitoína, omeprazol e benzodiazepinas, usadas no tratamento sintomático da ansiedade (Demkow, 2016).

Cerca de 500 fármacos apresentam alguma relação com o *CYP2C19*, existindo 281 que atuam como substratos, 263 como inibidores e 23 como indutores do enzima *CYP2C19* (Cacabelos et al., 2014).

Não se verificam mudanças significativas na metabolização durante a gravidez em metabolizadores fracos (Hebert, 2013).

À semelhança do abordado na secção anterior *CYP450 2D6*, há uma base substancial de evidência que suporta a utilidade da previsão fenotípica com base no genótipo para orientar a escolha da terapêutica mais adequada em determinadas classes terapêuticas e medicamentos específicos. O propósito da previsão é distinguir indivíduos

que possuam metabolismos fracos, intermédios, normais ou ultrarrápidos para que se possam adequar os regimes terapêuticos dos indivíduos, aplicando-se no contexto desta revisão narrativa para os diferentes transtornos da ansiedade.

### 5.2.2.1. Diferentes variantes

Até 2016 existiam mais de 20 polimorfismos para o enzima *CYP2C19* reportados. No momento de redação desta revisão narrativa este número cresceu, encontrando-se em 36, o que significa que já foram descobertos 16 polimorfismos adicionais (Demkow, 2016; Whirl-Carrillo et al., 2012; Whirl-Carrillo et al., 2021).

Destes 36 polimorfismos, 7 polimorfismos apresentam função normal, 1 polimorfismo apresenta função aumentada e 6 polimorfismos apresentam uma menor função, 12 polimorfismos apresentam-se sem função e 10 polimorfismos apresentam função incerta (Whirl-Carrillo et al., 2012; Whirl-Carrillo et al., 2021).

**Tabela 14: Função clínica dos alelos *CYP2C19* e tipo de alelo para a função atribuída** (Whirl-Carrillo et al., 2021)

Tipo de alelo	Alelo <i>CYP2C19</i>
Função normal	*1, *11, *13, *15, *18, *28, *38
Função diminuída	*9, *10, *16, *19, *25, *26
Sem função	*2, *3, *4, *5, *6, *7, *8, * 22, *24, *35, *36, *37
Função aumentada	*17
Função incerta	*12, *14, *23, *29, *30, *31, *32, *33, *34, *39

O alelo *CYP2C19*\*1, considerado *wild-type*<sup>15</sup> apresenta função normal. O *CYP2C19*\*2 e *CYP2C19*\*3 apresentam função nula, categorizando a população portadora como metabolizadores fracos (Ghodke-Puranik & Lamba, 2017; Nebert & Zhang, 2019).

Entre todos estes polimorfismos, o *CYP2C19*\*2 e o *CYP2C19*\*3 são as variantes mais comuns, tendo sido alvo de um estudo intensivo. Uma vez que estas variantes apresentam função nula, os doentes portadores são categorizados de fracos metabolizadores. O *CYP2C19*\*2 representa uma alteração nucleotídica singular (681 G>A) no exão 5, resultando em atividade enzimática reduzida. Esta variante tem uma frequência alélica alta no Sul da Índia e Norte da Índia (33,1% e 36,8%, respetivamente), na população asiática (28,4%) e Ilhas do Pacífico, mas uma frequência baixa entre a população europeia (13,3%) e africana (16%) (Gurusamy & Shewade, 2014; Shao et al., 2020).

<sup>15</sup> Um fenótipo ou gene *wild-type* é o gene/fenótipo mais frequente que se costuma apresentar na população natural

Por outro lado, o *CYP2C19*\*3, outra alteração nucleotídica singular (636 G>A) no exão 4, exprime uma frequência alélica alta na população japonesa, coreana e chinesa, mas bastante reduzida na população europeia e sul-africana. Aproximadamente 15-25% da população pertencente ao sudeste asiático são fracos metabolizadores do *CYP2C19* (Gurusamy & Shewade, 2014; Shao et al., 2020).

O *CYP2C19*\*17 encontra-se associado a uma atividade metabólica ultrarrápida, sendo prevalente nos africanos e caucasianos (26,3% e 19,1% respetivamente) e pouco prevalente na população asiática (1,5%) (Gurusamy & Shewade, 2014; Nebert & Zhang, 2019).

Outros alelos sem função *CYP2C19* \*4, \*5, \*6, 7\* e \*8 apresentam uma frequência alélica bastante diminuta (Tornio & Backman, 2018).

#### **5.2.2.2. Impacto do *CYP2C19* na resposta dos ISRS para a ansiedade**

Conforme mencionado no ponto 5.2.1.2., as diretrizes do CPIC dividem as recomendações terapêuticas de acordo com o fenótipo *CYP2C19* e pelo ISRS escolhido.

Assim sendo, para o escitalopram e o citalopram é importante destacar todos os tipos de metabolizadores com exceção dos normais. Um metabolizador ultrarrápido irá reter uma concentração sérica do princípio ativo menor, que conseqüentemente resultará numa menor probabilidade de alcançar algum benefício clínico. É recomendada a seleção de um ISRS alternativo que não seja predominantemente metabolizado pelo *CYP2C19*. Caso seja clinicamente apropriado, recomenda-se uma dose de manutenção maior. No caso de metabolizadores rápidos a recomendação será uma dose de manutenção maior ou a seleção de outro ISRS. Metabolizadores intermédios devem considerar uma titulação da dose de citalopram ou escitalopram mais lenta em relação ao originalmente recomendado, apresentando uma dose de manutenção também menor. Um doente metabolizador fraco, possuindo alelos sem função *CYP2C19*, deverá selecionar um ISRS que não seja predominantemente metabolizado pelo *CYP2C19* ou efetuar uma titulação mais lenta do que o recomendado, atingindo apenas 50% da dose de manutenção preconizada para o escitalopram ou citalopram, uma vez que estes doentes se encontram em risco elevado de reações adversas relacionadas com o tratamento (Bousman et al., 2023; Brouwer et al., 2022; Fabbri et al., 2018; J. K. Hicks et al., 2013, 2015; Kumar et al., 2014; Petry et al., 2019; Swen et al., 2011).

A sertralina, possuindo metabolização predominante pelo *CYP2C19*, apresenta recomendações para cada tipo de indivíduo com diferentes haplótipos do gene *CYP2C19*.

Em contraste com a maioria dos outros ISRS, a sertralina não apresenta recomendações excepcionais para metabolizadores normais, rápidos ou ultrarrápidos, apresentando-se por este motivo uma das primeiras linhas indiscutíveis na terapêutica da ansiedade. Doentes que possuam um metabolismo intermédio deverão iniciar a terapêutica com a dose recomendada, mas deverão estender o período de titulação e fazer uma dose de manutenção menor em relação ao um metabolizador normal. No caso do doente ser um metabolizador fraco existem implicações ainda mais fortes no metabolismo da sertralina, que consequentemente influenciam as concentrações plasmáticas (que serão bastante mais elevadas do que o normal), aumentando significativamente o risco de reações adversas e consequentemente diminuindo a tolerabilidade da terapêutica. Será recomendada uma menor dose inicial, maior tempo de titulação até chegar a uma dose de manutenção 50% mais baixa em relação a um metabolizador normal (Bousman et al., 2023; Bråten et al., 2020, 2022; Brouwer et al., 2022).

O escitalopram, citalopram e a sertralina são metabolizados pelo *CYP2C19*, e especificamente para o citalopram e o escitalopram os metabolizadores ultrarrápidos para o *CYP2C19* apresentam risco de falha na terapêutica e um risco acrescido de reações adversas, no caso de serem utilizadas as dosagens normais recomendadas. Será expectável que, para indivíduos que apresentem metabolização diminuída exista uma maior probabilidade de ocorrerem efeitos adversos, caso não seja feito nenhum ajuste na titulação do ISRS (Campos et al., 2022; Tornio & Backman, 2018).

Similarmente ao *CYP2D6*, antes de se iniciar a terapêutica de um fármaco que possua uma metabolização extensa por parte do enzima *CYP2C19*, o indivíduo deverá recorrer à análise genética, que terá como produto a seleção do medicamento apropriado, bem como a determinação da dosagem adequada para o indivíduo (Kane, 2021).

A testagem genética ou genotipagem deverá ser progressivamente incentivada, de forma a garantir as condições perfeitas de qualidade, segurança e eficácia à comunidade.

## 6. Conclusão e perspectivas futuras

A farmacogenética pode fornecer soluções inovadoras em termos terapêuticos através da previsão da resposta farmacológica mediante as diferentes variações genéticas. A relação genótipo-fenótipo do *CYP2D6* e do *CYP2C19* entre as várias populações existentes pavimentam o caminho para a medicina personalizada da ansiedade, de forma a transformar a farmacoterapia numa terapêutica feita à medida da expressão genética do indivíduo (Ibrahimović et al., 2021; Tirona & Kim, 2017).

O papel do *CYP2D6* no metabolismo dos fármacos encontra-se atualmente bem estabelecido. Caso algum fármaco particular necessite de uma administração a uma dosagem mais baixa ou de ser evitado completamente por indivíduos afetados pelo metabolismo do enzima *CYP2D6*, já existem várias informações específicas relativamente ao procedimento a efetuar, nomeadamente através das linhas orientadoras do *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* e do *Dutch Pharmacogenetic Working Group* (Nofziger et al., 2020; Taylor et al., 2020).

Relativamente ao *CYP2C19* ainda é necessário aprofundar melhor alguns conteúdos de forma a permitir uma gestão tão eficaz da terapêutica da ansiedade como a que existe ao nível do *CYP2D6*, apesar de existirem também informações específicas do CPIC acerca de como proceder no caso da metabolização estar comprometida ou alterada (Djordjevic, 2022).

A medicina personalizada acaba ainda por ter limitações, inevitavelmente. Monetariamente, o rastreio de haplótipos para cada doente prova ainda ser mais dispendioso do que experimentar a terapêutica com diferentes dosagens para os inibidores seletivos da recaptção de serotonina. Uma das soluções poderá passar pela genotipagem à nascença da maioria dos genes que possam ser clinicamente significativos, de forma a conseguir complementar e adequar sempre a terapêutica, não só para a terapêutica da ansiedade, mas para a resolução de qualquer tipo de patologia que possa ocorrer num doente.

Para concluir, os polimorfismos dos genes *CYP2D6* e *CYP2C19* têm um papel fundamental na terapêutica com ISRS, de forma a melhorar a resposta clínica na ansiedade e evitar complicações nos doentes, desde a progressão para depressão e depressão *major* até ao suicídio.

Os ISRS são os fármacos de primeira linha para a ansiedade, possuindo uma eficácia e tolerância superior em relação às alternativas existentes, até ao momento da

redação desta revisão narrativa. Imprescindivelmente, as reações adversas são eventos que poderão contribuir, não só para um pior controlo da doença, como para condições que possivelmente necessitem de hospitalização. Este facto acaba por ser o fio condutor da medicina personalizada, na medida em que será possível controlar a tolerabilidade e melhorar a resposta aos fármacos através de testes de sequenciação genómica.

Ainda existem vários haplótipos que necessitam de ter a sua função descoberta tanto para o *CYP2D6* como para o *CYP2C19*, apesar destes haplótipos representarem uma percentagem populacional pequena.

Será com a farmacogenética que garantiremos melhores condições de qualidade, segurança e eficácia, através da seleção da dosagem mais adequada para cada doente, de forma individualizada.

## Referências bibliográficas

- Alguire, C., Chbat, J., Forest, I., Godbout, A., & Bourdeau, I. (2018). Unusual presentation of pheochromocytoma: thirteen years of anxiety requiring psychiatric treatment. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2018. <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0176>
- Allele functionality table*. (2021, October 13). CPIC. [https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6\\_allele\\_functionality\\_reference.xlsx](https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/CYP2D6_allele_functionality_reference.xlsx)
- Altman, R. B., Flockhart, D., & Goldstein, D. B. (Eds.). (2012). *Principles of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics*. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9781139051194>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Vol. 5th edition*. American Psychiatric Association Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Anxiety Disorders*. (2023, April). National Institute of Mental Health. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/anxiety-disorders>
- Areberg, J., Petersen, K. B., Chen, G., & Naik, H. (2014). Population Pharmacokinetic Meta-Analysis of Vortioxetine in Healthy Individuals. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 115(6), 552–559. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12256>
- Areberg, J., Søgaard, B., & Højer, A.-M. (2012). The Clinical Pharmacokinetics of Lu AA21004 and its Major Metabolite in Healthy Young Volunteers. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2012.00886.x>
- Bakshi A, Tadi P. *Biochemistry, Serotonin*. [Updated 2022 Oct 5]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>. (n.d.).
- Baldwin, D. S., Anderson, I. M., Nutt, D. J., Allgulander, C., Bandelow, B., den Boer, J. A., Christmas, D. M., Davies, S., Fineberg, N., Lidbetter, N., Malizia, A., McCrone, P., Nabarro, D., O'Neill, C., Scott, J., van der Wee, N., & Wittchen, H.-U. (2014). Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: A revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 28(5), 403–439. <https://doi.org/10.1177/0269881114525674>
- Baldwin, D. S., Waldman, S., & Allgulander, C. (2011). Evidence-based pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(05), 697–710. <https://doi.org/10.1017/S1461145710001434>
- Banchs, R. J., & Lerman, J. (2014). Preoperative Anxiety Management, Emergence Delirium, and Postoperative Behavior. *Anesthesiology Clinics*, 32(1), 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2013.10.011>
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 17(3), 327–335. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow>
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19(2), 93–107. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow>
- Bandelow, B., Reitt, M., Röver, C., Michaelis, S., Görlich, Y., & Wedekind, D. (2015). Efficacy of treatments for anxiety disorders. *International Clinical*

- Psychopharmacology*, 30(4), 183–192.  
<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000078>
- Bandelow, B., & Wedekind, D. (2019). Network analyses to rank pharmacological treatments for generalised anxiety disorder. *The Lancet*, 393(10173), 721–722.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32180-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32180-9)
- Bank, P. C. D., Caudle, K. E., Swen, J. J., Gammal, R. S., Whirl-Carrillo, M., Klein, T. E., Relling, M. V., & Guchelaar, H.-J. (2018). Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 103(4), 599–618. <https://doi.org/10.1002/cpt.762>
- Beach, S. R., Kostis, W. J., Celano, C. M., Januzzi, J. L., Ruskin, J. N., Noseworthy, P. A., & Huffman, J. C. (2014). Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(5), e441-9. <https://doi.org/10.4088/JCP.13r08672>
- Bentley, K. H., Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Kleiman, E. M., Fox, K. R., & Nock, M. K. (2016). Anxiety and its disorders as risk factors for suicidal thoughts and behaviors: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 43, 30–46.  
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.11.008>
- Bijl, M. J., Visser, L. E., Hofman, A., Vulto, A. G., van Gelder, T., Stricker, B. H. Ch., & van Schaik, R. H. N. (2008). Influence of the CYP2D6\*4 polymorphism on dose, switching and discontinuation of antidepressants. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(4), 558–564. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2007.03052.x>
- Bishop, J. R. (2018). *Pharmacogenetics* (pp. 59–73). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00006-3>
- Bloomer, J. C., Woods, F. R., Haddock, R. E., Lennard, M. S., & Tucker, G. T. (1992). The role of cytochrome P4502D6 in the metabolism of paroxetine by human liver microsomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 33(5), 521–523.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1992.tb04082.x>
- Bode, H., Ivens, B., Bschor, T., Schwarzer, G., Henssler, J., & Baethge, C. (2022). Hyperthyroidism and clinical depression: a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, 12(1), 362. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02121-7>
- Bousman, C. A., Stevenson, J. M., Ramsey, L. B., Sangkuhl, K., Hicks, J. K., Strawn, J. R., Singh, A. B., Ruano, G., Mueller, D. J., Tsermpini, E. E., Brown, J. T., Bell, G. C., Leeder, J. S., Gaedigk, A., Scott, S. A., Klein, T. E., Caudle, K. E., & Bishop, J. R. (2023). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, SLC6A4, and HTR2A Genotypes and Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 114(1), 51–68. <https://doi.org/10.1002/cpt.2903>
- Bråten, L. S., Haslemo, T., Jukic, M. M., Ingelman-Sundberg, M., Molden, E., & Kringen, M. K. (2020). Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(3), 570–576.  
<https://doi.org/10.1038/s41386-019-0554-x>
- Bråten, L. S., Ingelman-Sundberg, M., Jukic, M. M., Molden, E., & Kringen, M. K. (2022). Impact of the novel CYP2C: TG haplotype and CYP2B6 variants on sertraline exposure in a large patient population. *Clinical and Translational Science*, 15(9), 2135–2145. <https://doi.org/10.1111/cts.13347>
- Brouwer, J. M. J. L., Nijenhuis, M., Soree, B., Guchelaar, H.-J., Swen, J. J., van Schaik, R. H. N., Weide, J. van der, Rongen, G. A. P. J. M., Buunk, A.-M., de Boer-Veger, N. J., Houwink, E. J. F., van Westrhenen, R., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., &

- Mulder, H. (2022). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2C19 and CYP2D6 and SSRIs. *European Journal of Human Genetics*, 30(10), 1114–1120. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-01004-7>
- Brunton, L. L., Hilal-Dandan, R., & Knollmann, B. C. (2018). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, & B. C. Knollmann, Eds.; 13<sup>a</sup> Edição). McGraw-Hill.
- Cacabelos, R., Cacabelos, P., & Torrellas, C. (2014). Personalized Medicine of Alzheimer’s Disease. In *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 563–615). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00027-X>
- Campos, A. I., Byrne, E. M., Mitchell, B. L., Wray, N. R., Lind, P. A., Licinio, J., Medland, S. E., Martin, N. G., Hickie, I. B., & Rentería, M. E. (2022). Impact of CYP2C19 metaboliser status on SSRI response: a retrospective study of 9500 participants of the Australian Genetics of Depression Study. *The Pharmacogenomics Journal*, 22(2), 130–135. <https://doi.org/10.1038/s41397-022-00267-7>
- Cederbaum, A. I. (2015). Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. *Redox Biology*, 4, 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.11.008>
- Chand, S. P., Kuckel, D. P., & Huecker, M. R. (2023). *Cognitive Behavior Therapy*.
- Chand, S. P., & Marwaha, R. (2023). *Anxiety*.
- Chu, A., & Wadhwa, R. (2023). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*.
- Ciprandi, G., Schiavetti, I., Rindone, E., & Ricciardolo, F. L. M. (2015). The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 115(5), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.08.007>
- ClinicalTrials.Gov. (2022, December 28). NCT03829241 | Randomized Trial of Adult Participants With Generalized Anxiety Disorder. [https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829241?intr=Troriluzole%20%5C\(BHV-4157%5C\)&rank=3](https://clinicaltrials.gov/study/NCT03829241?intr=Troriluzole%20%5C(BHV-4157%5C)&rank=3)
- Coleman, J. A., Yang, D., Zhao, Z., Wen, P.-C., Yoshioka, C., Tajkhorshid, E., & Gouaux, E. (2019). Serotonin transporter–ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport. *Nature*, 569(7754), 141–145. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1135-1>
- Cuijpers, P., Noma, H., Karyotaki, E., Cipriani, A., & Furukawa, T. A. (2019). Effectiveness and Acceptability of Cognitive Behavior Therapy Delivery Formats in Adults With Depression: A Network Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 76(7), 700–707. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.0268>
- CYP2D6. (2023). PharmKGB.
- David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L’Encéphale*, 42(3), 255–263. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>
- David, D. J., & Gourion, D. (2016). [Antidepressant and tolerance: Determinants and management of major side effects]. *L’Encéphale*, 42(6), 553–561. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.05.006>
- De Venter, M., Demyttenaere, K., & Bruffaerts, R. (2013). The relationship between adverse childhood experiences and mental health in adulthood. A systematic literature review. *Tijdschrift Voor Psychiatrie*, 55(4), 259–268.
- DeLong, C., & Preuss, C. V. (2023). *Black Box Warning*.

- Demkow, U. (2016). Next Generation Sequencing in Pharmacogenomics. In *Clinical Applications for Next-Generation Sequencing* (pp. 217–240). Elsevier.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801739-5.00011-8>
- Dindo, L., Van Liew, J. R., & Arch, J. J. (2017). Acceptance and Commitment Therapy: A Transdiagnostic Behavioral Intervention for Mental Health and Medical Conditions. *Neurotherapeutics*, 14(3), 546–553. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0521-3>
- Dixit, S., Khan, S. A., & Azad, S. (2015). A Case of SSRI Induced Irreversible Parkinsonism. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 9(2), VD01–VD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/11394.5583>
- Djordjevic, N. (2022). Genotyping genetic variants of CYP2C19 for precision antiplatelet dosing: state of the art and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 18(12), 817–830.  
<https://doi.org/10.1080/17425255.2022.2166486>
- Dorado, P., Berecz, R., González, A. P., Peñas-LLedó, E. M., & Llerena, A. (2004). Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 59(12), 869–873. <https://doi.org/10.1007/s00228-003-0707-y>
- Dresser, M. (2004). Pharmacokinetics of single and multiple escalating doses of dapoxetine in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 75(2), P32. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2003.11.123>
- Drioli-Phillips, P. G., Oxlad, M., Feo, R., Scholz, B., & LeCouteur, A. (2020). “I Feel Abused by My Own Mind”: Themes of Control in Men’s Online Accounts of Living With Anxiety. *Qualitative Health Research*, 30(13), 2118–2131.  
<https://doi.org/10.1177/1049732320942147>
- DrugBank*. (2023). <https://go.drugbank.com/drugs>
- D’Souza, R. S., & Hooten, W. M. (2023). *Extrapyramidal Symptoms*.
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology International*, 13(3), 387–401.  
<https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- Fabbri, C., Tansey, K. E., Perlis, R. H., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W., Mors, O., Placentino, A., Rietschel, M., Souery, D., Breen, G., Curtis, C., Lee, S.-H., Newhouse, S., Patel, H., O’Donovan, M., Lewis, G., Jenkins, G., Weinshilboum, R. M., ... Lewis, C. M. (2018). Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies. *European Neuropsychopharmacology*, 28(8), 945–954. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.009>
- Fisher, K., Seidler, Z. E., King, K., Oliffe, J. L., Robertson, S., & Rice, S. M. (2022). Men’s anxiety, why it matters, and what is needed to limit its risk for male suicide. *Discover Psychology*, 2(1), 18. <https://doi.org/10.1007/s44202-022-00035-5>
- Fjordside, L., Jeppesen, U., Eap, C. B., Powell, K., Baumann, P., & Brøsen, K. (1999). The stereoselective metabolism of fluoxetine in poor and extensive metabolizers of sparteine. *Pharmacogenetics*, 9(1), 55–60. <https://doi.org/10.1097/00008571-199902000-00008>
- Freiesleben, S. D., & Furczyk, K. (2015). A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *Journal of Molecular Psychiatry*, 3(1), 4.  
<https://doi.org/10.1186/s40303-015-0011-7>

- Funk, K. A., & Bostwick, J. R. (2013). A comparison of the risk of QT prolongation among SSRIs. *The Annals of Pharmacotherapy*, 47(10), 1330–1341. <https://doi.org/10.1177/1060028013501994>
- Gaedigk, A., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Klein, T., & Leeder, J. S. (2017). Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genetics in Medicine*, 19(1), 69–76. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.80>
- Galler, A., Tittel, S. R., Baumeister, H., Reinauer, C., Brosig, B., Becker, M., Haberland, H., Hilgard, D., Jivan, M., Mirza, J., Schwab, J., & Holl, R. W. (2021). Worse glycemic control, higher rates of diabetic ketoacidosis, and more hospitalizations in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes and anxiety disorders. *Pediatric Diabetes*, 22(3), 519–528. <https://doi.org/10.1111/pedi.13177>
- Garakani, A., Murrugh, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.595584>
- Garrett, C. J., Moulton, C. D., Choudhary, P., Amiel, S. A., Fonagy, P., & Ismail, K. (2021). The psychopathology of recurrent diabetic ketoacidosis: A case-control study. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 38(7), e14505. <https://doi.org/10.1111/dme.14505>
- Gassó, P., Rodríguez, N., Mas, S., Pagerols, M., Blázquez, A., Plana, M. T., Torra, M., Lázaro, L., & Lafuente, A. (2014). Effect of CYP2D6, CYP2C9 and ABCB1 genotypes on fluoxetine plasma concentrations and clinical improvement in children and adolescent patients. *The Pharmacogenomics Journal*, 14(5), 457–462. <https://doi.org/10.1038/tpj.2014.12>
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet (London, England)*, 396(10258), 1204–1222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9)
- Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management*. (2020, June 15). National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>
- Generalized Anxiety Disorder: When Worry Gets Out of Control*. (2022). National Institute of Mental Health. [https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/generalized-anxiety-disorder-gad/generalized\\_anxiety\\_disorder.pdf](https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/documents/health/publications/generalized-anxiety-disorder-gad/generalized_anxiety_disorder.pdf)
- Ghodke-Puranik, Y. A., & Lamba, J. K. (2017). Pharmacogenomics. In *Innovative Approaches in Drug Discovery* (pp. 195–234). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00007-6>
- Greenblatt, D. J., von Moltke, L. L., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1999). Human cytochromes mediating sertraline biotransformation: seeking attribution. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19(6), 489–493. <https://doi.org/10.1097/00004714-199912000-00001>
- Guo, M. Y., Etminan, M., Procyshyn, R. M., Kim, D. D., Samii, A., Kezouh, A., & Carleton, B. C. (2018). Association of Antidepressant Use With Drug-Related Extrapyramidal Symptoms. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 38(4), 349–356. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000911>
- Gurusamy, U., & Shewade, D. G. (2014). Pharmacogenomics in India. In *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 1037–1059). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00046-3>

- Hanson, J. A., & Huecker, M. R. (2023). *Sleep Deprivation*.
- Hasani, R., Sarma, J., & Kansal, S. (2019). Serotonin Syndrome Induced by Combined Use of Sertraline and Linezolid. *Anesthesia, Essays and Researches*, 13(1), 188–190. [https://doi.org/10.4103/aer.AER\\_173\\_18](https://doi.org/10.4103/aer.AER_173_18)
- Hawthorne, J. M., & Caley, C. F. (2015). Extrapyramidal Reactions Associated with Serotonergic Antidepressants. *The Annals of Pharmacotherapy*, 49(10), 1136–1152. <https://doi.org/10.1177/1060028015594812>
- Hebert, M. F. (2013). Impact of Pregnancy on Maternal Pharmacokinetics of Medications. In *Clinical Pharmacology During Pregnancy* (pp. 17–39). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386007-1.00003-9>
- Hicks, J., Bishop, J., Sangkuhl, K., Müller, D., Ji, Y., Leckband, S., Leeder, J., Graham, R., Chiulli, D., Llerena, A., Skaar, T., Scott, S., Stingl, J., Klein, T., Caudle, K., & Gaedigk, A. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 98(2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
- Hicks, J. K., Bishop, J. R., Sangkuhl, K., Müller, D. J., Ji, Y., Leckband, S. G., Leeder, J. S., Graham, R. L., Chiulli, D. L., Llerena, A., Skaar, T. C., Scott, S. A., Stingl, J. C., Klein, T. E., Caudle, K. E., Gaedigk, A., & Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98(2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
- Hicks, J. K., Swen, J. J., Thorn, C. F., Sangkuhl, K., Kharasch, E. D., Ellingrod, V. L., Skaar, T. C., Müller, D. J., Gaedigk, A., & Stingl, J. C. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 93(5), 402–408. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.2>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., Eckermann, G., Egberts, K., Gerlach, M., Greiner, C., Gründer, G., Haen, E., Havemann-Reinecke, U., Hefner, G., Helmer, R., Janssen, G., Jaquenoud, E., Laux, G., Messer, T., ... Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(01/02), 9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Hu, G., Xu, R., Gu, E., Zhou, Q., Yuan, L., Cai, J., & Hu, X. (2016). Effects of 22 novel CYP2D6 variants found in Chinese population on the metabolism of dapoxetine. *Drug Design, Development and Therapy*, 687. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97789>
- Huddart, R., Hicks, J. K., Ramsey, L. B., Strawn, J. R., Smith, D. M., Bobonis Babilonia, M., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2020). PharmGKB summary: sertraline pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 30(2), 26–33. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000392>
- Hvenegaard, M. G., Bang-Andersen, B., Pedersen, H., Jørgensen, M., Püschl, A., & Dalgaard, L. (2012). Identification of the Cytochrome P450 and Other Enzymes Involved in the In Vitro Oxidative Metabolism of a Novel Antidepressant, Lu

- AA21004. *Drug Metabolism and Disposition*, 40(7), 1357–1365.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.112.044610>
- Ibrahimović, A., Adilović, D., Brković, L., Bučo, N., Hadžagić, A., & Popović, L. (2021). *Pharmacogenomics: Current Trends and Future Perspectives* (pp. 469–473). [https://doi.org/10.1007/978-3-030-73909-6\\_54](https://doi.org/10.1007/978-3-030-73909-6_54)
- Infomed. (2023). <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
- International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*. (2021). World Health Organization (WHO) 2019/2021.  
[https://icd.who.int/browse11.%20Licensed%20under%20Creative%20Commons%20Attribution-NoDerivatives%203.0%20C%20A0IGO%20licence%20\(CC%20A0BY-ND%20A03.0%20A0IGO\)](https://icd.who.int/browse11.%20Licensed%20under%20Creative%20Commons%20Attribution-NoDerivatives%203.0%20C%20A0IGO%20licence%20(CC%20A0BY-ND%20A03.0%20A0IGO)).
- Kane, M. (2021). *CYP2D6 Overview: Allele and Phenotype Frequencies*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
- Kang, H.-J., Kim, J.-M., Lee, J.-Y., Kim, S.-Y., Bae, K.-Y., Kim, S.-W., Shin, I.-S., Kim, H.-R., Shin, M.-G., & Yoon, J.-S. (2013). BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients. *Journal of Affective Disorders*, 151(2), 679–685. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.08.001>
- Kaye, C. M., Haddock, R. E., Langley, P. F., Mellows, G., Tasker, T. C., Zussman, B. D., & Greb, W. H. (1989). A review of the metabolism and pharmacokinetics of paroxetine in man. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 350, 60–75.  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1989.tb07176.x>
- KEGG PATHWAY: hsa04726. *Genomenet*. (n.d.). [https://www.genome.jp/dbget-bin/www\\_bget?pathway%2Bhsa04726](https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?pathway%2Bhsa04726). (2023).
- Kocsis, J. H. (2013). Review: SSRIs and TCAs equally effective at treating chronic depression and dysthymia; SSRIs are associated with fewer adverse events than TCAs. *Evidence-Based Mental Health*, 16(3), 82. <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101268>
- Koopmans, A. B., Braakman, M. H., Vinkers, D. J., Hoek, H. W., & van Harten, P. N. (2021). Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Translational Psychiatry*, 11(1), 141.  
<https://doi.org/10.1038/s41398-020-01129-1>
- Kumar, Y., Kung, S., & Shinozaki, G. (2014). CYP2C19 variation, not citalopram dose nor serum level, is associated with QTc prolongation. *Journal of Psychopharmacology*, 28(12), 1143–1148.  
<https://doi.org/10.1177/0269881114543720>
- Lai, H. M. X., Cleary, M., Sitharthan, T., & Hunt, G. E. (2015). Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990–2014: A systematic review and meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 154, 1–13.  
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031>
- Le Mestre, J., Duparc, C., Reznik, Y., Bonnet-Serrano, F., Touraine, P., Chabre, O., Young, J., Suzuki, M., Sibony, M., Gobet, F., Stratakis, C. A., Raverot, G., Bertherat, J., Lefebvre, H., & Louiset, E. (2019). Illicit Upregulation of Serotonin Signaling Pathway in Adrenals of Patients With High Plasma or Intra-Adrenal ACTH Levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 104(11), 4967–4980. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00425>
- Levin, M. E., Hildebrandt, M. J., Lillis, J., & Hayes, S. C. (2012). The Impact of Treatment Components Suggested by the Psychological Flexibility Model: A Meta-Analysis of Laboratory-Based Component Studies. *Behavior Therapy*, 43(4), 741–756. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.05.003>

- Li, Y., Fan, Y., Sun, Y., Alolga, R. N., Xiao, P., & Ma, G. (2021). Antihypertensive Drug Use and the Risk of Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *12*.  
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.777987>
- Licari, A., Castagnoli, R., Ciprandi, R., Brambilla, I., Guasti, E., Marseglia, G. L., & Ciprandi, G. (2022). Anxiety and depression in adolescents with asthma: a study in clinical practice. *Acta Bio-Medica : Atenei Parmensis*, *93*(1), e2022021.  
<https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.10731>
- Locke, A. B., Kirst, N., & Shultz, C. G. (2015). Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician*, *91*(9), 617–624.
- Ludden, T. M. (1991). Nonlinear pharmacokinetics: clinical Implications. *Clinical Pharmacokinetics*, *20*(6), 429–446. <https://doi.org/10.2165/00003088-199120060-00001>
- Maggo, S., Kennedy, M. A., Barczyk, Z. A., Miller, A. L., Rucklidge, J. J., Mulder, R. T., & Foulds, J. A. (2019). Common CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 Gene Variants, Health Anxiety, and Neuroticism Are Not Associated With Self-Reported Antidepressant Side Effects. *Frontiers in Genetics*, *10*.  
<https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01199>
- Matsui, E., Hoshino, M., Matsui, A., & Okahira, A. (1995). Simultaneous determination of citalopram and its metabolites by high-performance liquid chromatography with column switching and fluorescence detection by direct plasma injection. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Applications*, *668*(2), 299–307.  
[https://doi.org/10.1016/0378-4347\(95\)00073-r](https://doi.org/10.1016/0378-4347(95)00073-r)
- Maurer, H. H., Bickeboeller-Friedrich, J., & Kraemer, T. (2000). Gas chromatographic-mass spectrometric procedures for determination of the catechol-O-methyltransferase (COMT) activity and for detection of unstable catecholic metabolites in human and rat liver preparations after COMT catalyzed in situ nascendi derivatization using S-adenosylmethionine. *Journal of Chromatography. B, Biomedical Sciences and Applications*, *739*(2), 325–335.  
[https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(00\)00025-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(00)00025-6)
- McGowan, O. O. (2020). Pharmacogenetics of anxiety disorders. *Neuroscience Letters*, *726*, 134443. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134443>
- McGraw, J. (2014). CYP450 and Ethnicity. In *Handbook of Pharmacogenomics and Stratified Medicine* (pp. 323–340). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386882-4.00016-5>
- McHugh, R. K., Whitton, S. W., Peckham, A. D., Welge, J. A., & Otto, M. W. (2013). Patient preference for psychological vs pharmacologic treatment of psychiatric disorders: a meta-analytic review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *74*(6), 595–602. <https://doi.org/10.4088/JCP.12r07757>
- Medscape*. (2023). Drug Interaction Checker.
- Meier, S. M., Mattheisen, M., Mors, O., Mortensen, P. B., Laursen, T. M., & Penninx, B. W. (2016). Increased mortality among people with anxiety disorders: total population study. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *209*(3), 216–221. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.171975>
- Mergl, R., Henkel, V., Allgaier, A.-K., Kramer, D., Hautzinger, M., Kohnen, R., Coyne, J., & Hegerl, U. (2011). Are Treatment Preferences Relevant in Response to Serotonergic Antidepressants and Cognitive-Behavioral Therapy in Depressed Primary Care Patients? Results from a Randomized Controlled Trial Including a

- Patients' Choice Arm. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(1), 39–47.  
<https://doi.org/10.1159/000318772>
- Miura, M., & Ohkubo, T. (2007). Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the major metabolic pathway of fluvoxamine. *Xenobiotica*, 37(2), 169–179. <https://doi.org/10.1080/00498250600718464>
- Mohamed, I. I., Ahmad, H. E. K., Hassaan, S. H., & Hassan, S. M. (2020). Assessment of anxiety and depression among substance use disorder patients: a case-control study. *Middle East Current Psychiatry*, 27(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s43045-020-00029-w>
- Moitra, M., Santomauro, D., Degenhardt, L., Collins, P. Y., Whiteford, H., Vos, T., & Ferrari, A. (2021). Estimating the risk of suicide associated with mental disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 242–249. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.053>
- MolView. (2023). <https://molview.org/?cid=5202>
- Monte, A. A., West, K., McDaniel, K. T., Flaten, H. K., Saben, J., Shelton, S., Abdelmawla, F., Bushman, L. R., Williamson, K., Abbott, D., & Anderson, P. L. (2018). CYP2D6 Genotype Phenotype Discordance Due to Drug-Drug Interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 104(5), 933–939. <https://doi.org/10.1002/cpt.1135>
- Morin, H., Worsley, D., Zhang, X., Faerber, J., Pettit, A. R., Kenyon, C. C., & Doupnik, S. K. (2021). Depression and Anxiety Symptoms During and After Pediatric Asthma Hospitalization. *Hospital Pediatrics*, 11(11), 1272–1280. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-000950>
- Mörkl, S., Seltenreich, D., Letmaier, M., Bengesser, S., Wurm, W., Grohmann, R., Bleich, S., Toto, S., Stübner, S., Butler, M. I., & Kasper, S. (2020). Extrapyramidal reactions following treatment with antidepressants: Results of the AMSP multinational drug surveillance programme. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 21(4), 308–316. <https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1648871>
- Munir, S., & Takov, V. (2022). *Generalized Anxiety Disorder*.
- Murrough, J. W., Yaqubi, S., Sayed, S., & Charney, D. S. (2015). Emerging drugs for the treatment of anxiety. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 20(3), 393–406. <https://doi.org/10.1517/14728214.2015.1049996>
- Naoi, M., Maruyama, W., & Shamoto-Nagai, M. (2018). Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 125(1), 53–66. <https://doi.org/10.1007/s00702-017-1709-8>
- National Health Service. (2023, May 17). Social Anxiety (Social Phobia). <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/social-anxiety/>
- National Institute of Mental Health. (2022). Social Anxiety. <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/social-anxiety-disorder-more-than-just-shyness>
- Nebert, D. W., & Zhang, G. (2019). Pharmacogenomics. In *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics and Genomics* (pp. 445–486). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812537-3.00016-0>
- Nofziger, C., Turner, A. J., Sangkuhl, K., Whirl-Carrillo, M., Agúndez, J. A. G., Black, J. L., Dunnenberger, H. M., Ruano, G., Kennedy, M. A., Phillips, M. S., Hachad, H., Klein, T. E., & Gaedigk, A. (2020). PharmVar GeneFocus: CYP2D6. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 107(1), 154–170. <https://doi.org/10.1002/cpt.1643>

- Obach, R. S., Cox, L. M., & Tremaine, L. M. (2005). Sertraline is Metabolized by Multiple Cytochrome P450 Enzymes, Monoamine Oxidases, and Glucuronyl Transferases in Human: an in vitro study. *Drug Metabolism and Disposition*, 33(2), 262–270. <https://doi.org/10.1124/dmd.104.002428>
- Obach, R. S., & Isoherranen, N. (2022). Chapter 10 - Pathways of drug metabolism. In S.-M. Huang, J. J. L. Lertora, P. Vicini, & A. J. Atkinson (Eds.), *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology (Fourth Edition)* (Fourth Edition, pp. 151–168). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819869-8.00001-X>
- OECD. (2023). Pharmaceutical Market: Pharmaceutical Consumption. <https://stats.oecd.org/>
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (1999). Studies on the Stereoselective Metabolism of Citalopram by Human Liver Microsomes and cDNA-Expressed Cytochrome P450 Enzymes. *Pharmacology*, 59(6), 298–309. <https://doi.org/10.1159/000028333>
- Olguner Eker, Ö., Özsoy, S., Eker, B., & Doğan, H. (2017). Metabolic Effects of Antidepressant Treatment. *Noro Psikiyatri Arsivi*, 54(1), 49–56. <https://doi.org/10.5152/npa.2016.12373>
- Organization, W. H. (2014). *Preventing suicide: a global imperative*. World Health Organization.
- Petry, N., Lupu, R., Gohar, A., Larson, E. A., Peterson, C., Williams, V., Zhao, J., Wilke, R. A., & Hines, L. J. (2019). CYP2C19 genotype, physician prescribing pattern, and risk for long QT on serotonin selective reuptake inhibitors. *Pharmacogenomics*, 20(5), 343–351. <https://doi.org/10.2217/pgs-2018-0156>
- Phang-Lyn, S., & Llerena, V. A. (2023). *Biochemistry, Biotransformation*.
- Post W., T. (2023). *UpToDate*. Cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) Inhibitors.
- Prah, A., Purg, M., Stare, J., Vianello, R., & Mavri, J. (2020). How Monoamine Oxidase A Decomposes Serotonin: An Empirical Valence Bond Simulation of the Reactive Step. *The Journal of Physical Chemistry. B*, 124(38), 8259–8265. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.0c06502>
- Pratt, V. M., Cavallari, L. H., Del Tredici, A. L., Gaedigk, A., Hachad, H., Ji, Y., Kalman, L. V., Ly, R. C., Moyer, A. M., Scott, S. A., van Schaik, R. H. N., Whirl-Carrillo, M., & Weck, K. E. (2021). Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection. *The Journal of Molecular Diagnostics*, 23(9), 1047–1064. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2021.05.013>
- Ramamoorthy, A., Sissung, T., & Pacanowski, M. (2022). Chapter 12 - Clinical pharmacogenetics. In S.-M. Huang, J. J. L. Lertora, P. Vicini, & A. J. Atkinson (Eds.), *Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology (Fourth Edition)* (Fourth Edition, pp. 189–212). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819869-8.00016-1>
- Règue-Guyon, M., Lanfumey, L., & Mongeau, R. (2018). *Neuroepigenetics of Neurotrophin Signaling: Neurobiology of Anxiety and Affective Disorders* (pp. 159–193). <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.03.002>
- Remes, O., Wainwright, N., Surtees, P., Lafortune, L., Khaw, K.-T., & Brayne, C. (2018). Generalised anxiety disorder and hospital admissions: findings from a large, population cohort study. *BMJ Open*, 8(10), e018539. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018539>
- Ring, B. J., Eckstein, J. A., Gillespie, J. S., Binkley, S. N., VandenBranden, M., & Wrighton, S. A. (2001). Identification of the human cytochromes p450 responsible for in vitro formation of R- and S-norfluoxetine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(3), 1044–1050.

- Rochat, B., Amey, M., Gillet, M., Meyer, U. A., & Baumann, P. (1997). Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. *Pharmacogenetics*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.1097/00008571-199702000-00001>
- Rodrigues, M. F., Nardi, A. E., & Levitan, M. (2017). Mindfulness in mood and anxiety disorders: a review of the literature. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, 39(3), 207–215. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2016-0051>
- Ryu, R., & Hebert, M. F. (2022). Impact of pregnancy on maternal pharmacokinetics of medications. In *Clinical Pharmacology During Pregnancy* (pp. 19–46). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818902-3.00015-4>
- Sanchez, C. (2006). The Pharmacology of Citalopram Enantiomers: The Antagonism by R-Citalopram on the Effect of S-Citalopram\*. *Basic & Clinical Pharmacology and Toxicology*, 99(2), 91–95. [https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto\\_295.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2006.pto_295.x)
- Sanchez, C., Reines, E. H., & Montgomery, S. A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *International Clinical Psychopharmacology*, 29(4), 185–196. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000023>
- Sangkuhl, K., Klein, T. E., & Altman, R. B. (2011). PharmGKB summary: citalopram pharmacokinetics pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*, 21(11), 769–772. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328346063f>
- Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M., Abbafati, C., Adolph, C., Amlag, J. O., Aravkin, A. Y., Bang-Jensen, B. L., Bertolacci, G. J., Bloom, S. S., Castellano, R., Castro, E., Chakrabarti, S., Chattopadhyay, J., Cogen, R. M., Collins, J. K., ... Ferrari, A. J. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02143-7)
- Sarchiapone, M., Mandelli, L., Carli, V., Iosue, M., Wasserman, C., Hadlaczky, G., Hoven, C. W., Apter, A., Balazs, J., Bobes, J., Brunner, R., Corcoran, P., Cosman, D., Haring, C., Kaess, M., Keeley, H., Keresztény, A., Kahn, J.-P., Postuvan, V., ... Wasserman, D. (2014). Hours of sleep in adolescents and its association with anxiety, emotional concerns, and suicidal ideation. *Sleep Medicine*, 15(2), 248–254. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.780>
- Shao, Z., Kyriakopoulou, L. G., & Ito, S. (2020). *Pharmacogenomics* (pp. 321–353). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64066-6.00014-9>
- Simon, L. V., & Keenaghan, M. (2023). *Serotonin Syndrome*.
- Slee, A., Nazareth, I., Bondaronek, P., Liu, Y., Cheng, Z., & Freemantle, N. (2019). Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 393(10173), 768–777. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31793-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31793-8)
- Smith, J. P., & Book, S. W. (2008). Anxiety and Substance Use Disorders: A Review. *The Psychiatric Times*, 25(10), 19–23.
- Spigset, O., Axelsson, S., Norström, A., Hägg, S., & Dahlqvist, R. (2001). The major fluvoxamine metabolite in urine is formed by CYP2D6. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 57(9), 653–658. <https://doi.org/10.1007/s002280100373>
- Storelli, F., Desmeules, J., & Daali, Y. (2019). Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling for the Prediction of CYP2D6-Mediated Gene–Drug–Drug Interactions.

- CPT: *Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 8(8), 567–576.  
<https://doi.org/10.1002/psp4.12411>
- Ströhle, A. (2019). Sports psychiatry: mental health and mental disorders in athletes and exercise treatment of mental disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269(5), 485–498. <https://doi.org/10.1007/s00406-018-0891-5>
- Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*.  
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>
- Susser, L. C., Sansone, S. A., & Hermann, A. D. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitors for depression in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), 722–730. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.07.011>
- Swen, J. J., Nijenhuis, M., de Boer, A., Grandia, L., Maitland-van der Zee, A. H., Mulder, H., Rongen, G. A. P. J. M., van Schaik, R. H. N., Schalekamp, T., Touw, D. J., van der Weide, J., Wilffert, B., Deneer, V. H. M., & Guchelaar, H.-J. (2011). Pharmacogenetics: From Bench to Byte— An Update of Guidelines. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 89(5), 662–673.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.2011.34>
- Swift, J. K., Callahan, J. L., & Vollmer, B. M. (2011). Preferences. *Journal of Clinical Psychology*, 67(2), 155–165. <https://doi.org/10.1002/jclp.20759>
- Szuhany, K. L., & Simon, N. M. (2022). Anxiety Disorders. *JAMA*, 328(24), 2431.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2022.22744>
- Taliun, D., Harris, D. N., Kessler, M. D., Carlson, J., Szpiech, Z. A., Torres, R., Taliun, S. A. G., Corvelo, A., Gogarten, S. M., Kang, H. M., Pitsillides, A. N., LeFaive, J., Lee, S.-B., Tian, X., Browning, B. L., Das, S., Emde, A.-K., Clarke, W. E., Loesch, D. P., ... Abecasis, G. R. (2021). Sequencing of 53,831 diverse genomes from the NHLBI TOPMed Program. *Nature*, 590(7845), 290–299.  
<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03205-y>
- Talton, C. W. (2020). Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. *Federal Practitioner : For the Health Care Professionals of the VA, DoD, and PHS*, 37(10), 452–459.  
<https://doi.org/10.12788/fp.0042>
- Taylor, C., Crosby, I., Yip, V., Maguire, P., Pirmohamed, M., & Turner, R. M. (2020). A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes*, 11(11), 1295. <https://doi.org/10.3390/genes11111295>
- Tirona, R. G., & Kim, R. B. (2017). Chapter 20 - Introduction to Clinical Pharmacology. In D. Robertson & G. H. Williams (Eds.), *Clinical and Translational Science (Second Edition)* (Second Edition, pp. 365–388). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802101-9.00020-X>
- Torkamani, A. (2021, February 3). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and CYP2D6*. MedScape.
- Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). *Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update* (pp. 3–32). <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007>
- Tracy A Cushing, Theodore Benzer, Noori Monica, Miller A Michael, & Howard Kim. (2018, April). *Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Toxicity*. Medscape.  
[https://emedicine.medscape.com/article/821737-overview?icd=login\\_success\\_gg\\_match\\_norm](https://emedicine.medscape.com/article/821737-overview?icd=login_success_gg_match_norm)
- Tracy, T. S., Chaudhry, A. S., Prasad, B., Thummel, K. E., Schuetz, E. G., Zhong, X. - b., Tien, Y.-C., Jeong, H., Pan, X., Shireman, L. M., Tay-Sontheimer, J., & Lin, Y. S. (2016). Interindividual Variability in Cytochrome P450-Mediated Drug

- Metabolism. *Drug Metabolism and Disposition*, 44(3), 343–351.  
<https://doi.org/10.1124/dmd.115.067900>
- Trinkley, K. E., Page, R. L., Lien, H., Yamanouye, K., & Tisdale, J. E. (2013). QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Current Medical Research and Opinion*, 29(12), 1719–1726.  
<https://doi.org/10.1185/03007995.2013.840568>
- van der Wouden, C., Cambon-Thomsen, A., Cecchin, E., Cheung, K., Dávila-Fajardo, C., Deneer, V., Dolžan, V., Ingelman-Sundberg, M., Jönsson, S., Karlsson, M., Kriek, M., Mitropoulou, C., Patrinos, G., Pirmohamed, M., Samwald, M., Schaeffeler, E., Schwab, M., Steinberger, D., Stingl, J., ... Guchelaar, H.-J. (2017). Implementing Pharmacogenomics in Europe: Design and Implementation Strategy of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(3), 341–358. <https://doi.org/10.1002/cpt.602>
- VizHub - GBD Results. (2019). <https://doi.org/https://doi.org/10.6069/1D4Y-YQ37>
- von Moltke, L. L., Greenblatt, D. J., Grassi, J. M., Granda, B. W., Venkatakrishnan, K., Duan, S. X., Fogelman, S. M., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1999). Citalopram and desmethylcitalopram in vitro: human cytochromes mediating transformation, and cytochrome inhibitory effects. *Biological Psychiatry*, 46(6), 839–849.  
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00353-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00353-9)
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>
- Wang, S., Cardieri, B., Mo Lin, H., Liu, X., Sano, M., & Deiner, S. G. (2021). Depression and anxiety symptoms are related to pain and frailty but not cognition or delirium in older surgical patients. *Brain and Behavior*, 11(6), e02164.  
<https://doi.org/10.1002/brb3.2164>
- Webb, C. A., Stanton, C. H., Bondy, E., Singleton, P., Pizzagalli, D. A., & Auerbach, R. P. (2019). Cognitive versus behavioral skills in CBT for depressed adolescents: Disaggregating within-patient versus between-patient effects on symptom change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 87(5), 484–490.  
<https://doi.org/10.1037/ccp0000393>
- Wedekind, D., Broocks, A., Weiss, N., Engel, K., Neubert, K., & Bandelow, B. (2010). A randomized, controlled trial of aerobic exercise in combination with paroxetine in the treatment of panic disorder. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(7), 904–913. <https://doi.org/10.3109/15622975.2010.489620>
- Whirl-Carrillo, M., Huddart, R., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Whaley, R., & Klein, T. E. (2021). An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 110(3), 563–572. <https://doi.org/10.1002/cpt.2350>
- Whirl-Carrillo, M., McDonagh, E. M., Hebert, J. M., Gong, L., Sangkuhl, K., Thorn, C. F., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2012). Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 92(4), 414–417.  
<https://doi.org/10.1038/clpt.2012.96>
- Whiteford, H. A., Ferrari, A. J., Degenhardt, L., Feigin, V., & Vos, T. (2015). The global burden of mental, neurological and substance use disorders: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2010. *PloS One*, 10(2), e0116820.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116820>
- Xu, Z. H., Wang, W., Zhao, X. J., Huang, S. L., Zhu, B., He, N., Shu, Y., Liu, Z. Q., & Zhou, H. H. (1999). Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes. *British Journal of*

- Clinical Pharmacology*, 48(3), 416–423. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00023.x>
- Xue, W., Wang, P., Li, B., Li, Y., Xu, X., Yang, F., Yao, X., Chen, Y. Z., Xu, F., & Zhu, F. (2016). Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: an insight from molecular dynamics simulation study. *Physical Chemistry Chemical Physics : PCCP*, 18(4), 3260–3271. <https://doi.org/10.1039/c5cp05771j>
- Ye, G., Baldwin, D. S., & Hou, R. (2021). Anxiety in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 51(1), 11–20. <https://doi.org/10.1017/S0033291720005097>
- Zader, S. J., Williams, E., & Buryk, M. A. (2019). Mental Health Conditions and Hyperthyroidism. *Pediatrics*, 144(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2874>
- Zhang, C.-Q., Leeming, E., Smith, P., Chung, P.-K., Hagger, M. S., & Hayes, S. C. (2018). Acceptance and Commitment Therapy for Health Behavior Change: A Contextually-Driven Approach. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.02350>

*Referências bibliográficas*

## Anexos

### **Anexo I – Dosagem diária definida a cada 1.000 habitantes por dia para o grupo farmacoterapêutico dos antidepressivos entre 2010 e 2022**

Country	Variable: NDA:Antidepressants Measure: Defined daily dosage per 1 000 inhabitants per day													
	Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Australia	(D)	84.4	88.9	91.7	96.2	100.7	104.7	106.3	109.3	112.2	115.6	122.2	127.9	...
Austria	(D)	54.4	57.2	59.3	59.9	60.9	60.8	60.9	61.3	61.3	61.3	61.3	63.2	...
Belgium	(D)	65.7	70	70.4	72.1	74.9	77.5	79	78.8	79.7	81.9	83.8	86.2	...
Canada	(D)	78.8	82.7	83.7	86	87.4	90.1	100.1	104.4	108.4	114.1	122	130.1	134
Chile	...	...	25.2	42.7	41.8	43.4	46.5	36.9	42	40.1	40.1	52	67	94.3
Costa Rica	...	21.9	24.4	26.1	29.7	29.9	28.4	29.3	30.9	33.4	35.9	39	41.5	34.5
Czech Republic	...	41.6	44.1	46.2	49	52.7	55	57.1	59.9	61.4	64.4	65.7	68.4	...
Denmark	...	84	85.2	83.2	80	76.6	77	76.4	75.7	76.6	78.3	80.7	84.6	...
Estonia	...	15.9	17.9	20.1	21.4	23.3	24.8	27.2	28.8	31.9	34.8	37	40.7	44.5
Finland	...	69.2	70.2	69.8	69.4	68.9	68.3	67.2	70.5	74.9	78.3	81.5	85.2	...
France	(B)	53.4	51.7	51.9	51.8	51.8	51.8	51.7	51.3	51.5	54.4	54.5	57.6	...
Germany	(D)	46.7	50	51.9	53.1	55.1	56.4	56.5	56.9	56.5	60.3	62.2	64	...
Greece	...	...	...	(BD)	44.7	44.6	48.1	...	55.1	58	61	65.8	70.6	73.1
Hungary	(D)	28.4	27.3	28.8	27.5	27.7	28.3	28.4	28.8	29.3	30.4	30.4	29.8	30.3
Iceland	(D)	101.3	103.8	106.7	113.7	115	125.7	133	138.9	143	148	153	161	157.3
Ireland	...	...	...	...	...	42.1	44.4	46.7	49.2	51.1	53.8	55.4	57.7	61.8
Israel	...	...	34.3	39.6	39	39.2	44.4	46.7	48.4	51.1	53.8	55.4	57.7	61.8
Italy	...	...	38.3	38.6	39.2	39.2	44.4	46.7	48.4	51.1	53.8	55.4	57.7	61.8
Korea	...	11.3	13.8	15.2	17	18	19.5	17.2	18.8	21	23.4	27.4	31.1	45.5
Latvia	...	...	...	9.5	10.2	11.1	12.3	13.3	15	16.1	17.6	19.8	21.5	24.3
Lithuania	...	...	...	...	24.7	25.7	27.9	29.3	32.1	31.3	35.4	36.8	37.4	...
Luxembourg	(D)	19.2	20.8	23.4	24.7	25.7	27.9	29.3	32.1	31.3	35.4	36.8	37.4	...
Netherlands	(D)	50.1	51.4	52	53.4	56	53.7	54.2	53	52.9	54.9	55.3	57.3	53.1
New Zealand	(D)	40.4	41.6	42.4	43.3	44.3	45.5	45.9	46.2	47.2	48	48.4	48.5	...
Norway	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
Portugal	(D)	56.5	57.7	57.5	56.9	57.1	58	57.6	57.3	56.2	57.9	58.7	61.1	63.1
Slovak Republic	(D)	76.7	78.3	84.5	87.5	92.1	95.1	93.9	100.8	109.3	123.7	131	138.8	150.5
Slovenia	(D)	29	30.7	30.2	35.2	38.1	40	38.9	39.4	41.1	42.7	42.9	44.7	...
Spain	(D)	47	50	51	53.3	55	56.8	56.8	59.5	61.5	63.3	63.6	66.1	68.4
Sweden	(D)	61.2	63.9	61.9	65.2	71.9	73.1	75.4	77.2	80.4	83.6	86.9	92.7	98.2
Turkey	(D)	75.8	79.4	81.4	84.3	87.8	92.5	96	96.6	98.8	102.7	105.5	109.9	114.5
United Kingdom	(D)	32.7	37	37.3	36.3	38.1	40.7	41	43.5	44.1	44.2	48.9	52.5	...
Non-OECD Economies	(D)	65.9	70.7	75	83.3	87.8	94.2	100.1	107.9	116.5	123.9	131.7	138.2	...
Croatia	(D)	23.2	24.6	25.2	26.7	27.3	27.9	29.4	30.5	32.6	33.9	35.1	37.1	...

**Anexo II - Critérios de diagnóstico para a ansiedade de separação, de acordo com o Diagnostic and Statistics Manual** (American Psychiatric Association, 2022)

Critérios de Diagnóstico

- A.** Desenvolvimento inapropriado e excessivo de medo ou ansiedade relativamente à separação daqueles em que o indivíduo está ligado, conforme evidenciado por pelo menos 3 dos seguintes pontos:
1. Sofrimento excessivo recorrente ao antecipar ou vivenciar a separação de casa ou de figuras importantes para o indivíduo.
  2. Preocupação persistente e excessiva relativamente à perda de figuras importantes para o indivíduo ou com possíveis danos a este, como doença, ferimentos, desastres ou morte.
  3. Preocupação persistente e excessiva em relação à possibilidade de vivenciar um evento desfavorável (sejam exemplos, perder-se, ser raptado, ter um acidente, adoecer) que resulte na separação de uma figura importante para o indivíduo.
  4. Relutância persistente ou recusa para sair de casa, ir à escola, trabalhar, ou a outros locais por medo de separação.
  5. Medo ou relutância persistente e excessivo em ficar sozinho ou sem as principais figuras de apego em casa ou noutros ambientes.
  6. Relutância ou recusa persistente em dormir fora de casa ou em dormir sem estar próximo de uma figura de apego importante para o indivíduo.
  7. Pesadelos frequentes acerca de separação.
  8. Reclamações frequentes de sintomas físicos (sejam exemplos, cefaleias, desconforto gastrointestinal, náuseas, vômitos) quando existe antecipação ou ocorre separação de uma figura de apego importante.
- B.** O medo, ansiedade ou evitação persistente durante pelo menos 4 semanas (no caso de crianças de adolescentes) ou 6 meses ou mais (no caso de adultos).
- C.** O distúrbio causa um sofrimento ou prejuízo clinicamente significativo a nível social, académico, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionamento.
- D.** O distúrbio não é melhor explicado por outro possível transtorno mental, como a recusa para sair de casa devido a uma resistência excessiva à mudança no transtorno do espectro autista; delírios ou alucinações relacionados à separação em transtornos psicóticos; recusa em sair de casa sem um companheiro confiável na agorafobia; preocupações com a saúde ou outros danos a pessoas significativas no transtorno

da ansiedade generalizada; preocupações sobre ter uma doença no transtorno de ansiedade.

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

**Anexo III - Critérios de diagnóstico para fobias específicas, de acordo com o *Diagnosics and Statistics Manual* (American Psychiatric Association, 2022)**

---

Critérios de Diagnóstico

**A.** Medo ou ansiedade acentuada em relação a um objeto ou uma situação específica (por exemplo, voar, alturas, animais, receber uma injeção, ver sangue).

Nota: Em crianças, o medo ou ansiedade pode ser expresso por choro, birras, imobilidade ou agarrar-se a alguém.

**B.** O objeto ou situação fóbica quase sempre provoca medo ou ansiedade imediata.

**C.** O objeto ou situação fóbica é ativamente evitado ou suportado com medo ou ansiedade intensa.

**D.** O medo ou ansiedade é desproporcional ao perigo real apresentado pelo objeto ou situação específica e ao contexto sociocultural.

**E.** O medo, ansiedade ou evitação é persistente, geralmente com duração de 6 meses ou mais.

**F.** O medo, ansiedade ou evitação causam sofrimento significativo ou prejuízo em áreas importantes da vida social, profissional ou noutras áreas importantes do funcionamento.

**G.** O transtorno não é melhor explicado por sintomas de outro transtorno mental, incluindo medo, ansiedade e evitação de situações associadas a sintomas semelhantes ao pânico (como na agorafobia), objetos ou situações relacionadas a obsessões (como no transtorno obsessivo-compulsivo), lembranças de eventos traumáticos (como no transtorno de estresse pós-traumático), separação de casa ou figuras de apego (como no transtorno de ansiedade de separação) ou situações sociais (como no transtorno de ansiedade social).

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

\*não presentes as notas de código para os exemplos de estímulos

**Anexo IV - Critérios de diagnóstico para o transtorno do pânico, de acordo com o *Diagnosics and Statistics Manual* (American Psychiatric Association, 2022)**

---

Critérios de Diagnóstico

---

**A.** Ataques de pânico recorrentes inesperados. Um ataque de pânico caracteriza-se pela súbita e intensa onda de medo ou desconforto intenso que atinge o pico em minutos, durante o qual ocorrem quatro (ou mais) dos seguintes sintomas:

**Nota:** A onda abrupta pode ocorrer a partir de um estado de calma ou de ansiedade.

1. Palpitações, coração acelerado ou taquicardia.
2. Transpiração.
3. Tremores ou agitação.
4. Sensação de falta de ar ou sufocamento.
5. Sensação de estar engasgado(a).
6. Dor ou desconforto no peito.
7. Náuseas ou desconforto abdominal.
8. Sensação de tontura, instabilidade, vertigem ou desmaio.
9. Calafrios ou sensações de calor.
10. Parestesias (sensações de dormência).
11. Desrealização (sensação de irrealidade) ou despersonalização (sensação de estar separado de si mesmo).
12. Medo de perder o controle ou "enlouquecer".
13. Medo de morrer.

**Nota:** Sintomas específicos de cultura (por exemplo, zumbido, rigidez no pescoço, dor de cabeça, gritos ou choro incontroláveis) podem ser observados. Esses sintomas não devem contar como um dos quatro sintomas necessários.

**B.** Pelo menos um dos ataques foi seguido por um período de 1 mês (ou mais) com um ou ambos dos seguintes sintomas:

1. Preocupação ou ansiedade persistente sobre ataques de pânico adicionais ou das suas consequências (por exemplo, perder o controle, ter um ataque cardíaco, "enlouquecer").
2. Uma mudança significativa e inadequada no comportamento em relação aos ataques (por exemplo, comportamentos destinados a evitar ter ataques de pânico, como evitar exercícios físicos ou situações desconhecidas).

**C.** O transtorno não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, substâncias de abuso, medicamentos) ou a outra condição médica (por exemplo, hipertireoidismo, distúrbios cardiopulmonares).

**D.** O transtorno não pode ser explicado de forma mais adequada por outro transtorno mental (por exemplo, os ataques de pânico não ocorrem apenas em resposta a situações sociais temidas, como no transtorno da ansiedade social; em resposta a objetos ou situações fóbicas específicas, como na fobia específica; em resposta a obsessões, como no transtorno obsessivo-compulsivo; em resposta a lembranças de eventos traumáticos, como no transtorno de *stress* pós-traumático; ou em resposta à separação de figuras de apego, como no transtorno de ansiedade de separação).

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

**Anexo V - Critérios de diagnóstico para a agorafobia, de acordo com o *Diagnostic and Statistics Manual* (American Psychiatric Association, 2022)**

---

Critérios de Diagnóstico

---

- A.** Medo ou ansiedade acentuados em relação a duas (ou mais) situações:
1. Utilizar transportes públicos (por exemplo, automóveis, autocarros, comboios, navios, aviões).
  2. Estar em espaços abertos (por exemplo, parques de estacionamento, mercados, pontes).
  3. Estar em espaços fechados (por exemplo, lojas, teatros, cinemas).
  4. Ficar em filas ou estar no meio de multidões.
  5. Estar fora de casa sozinho(a).
- B.** A pessoa teme ou evita estas situações por ter pensamentos de que escapar pode ser difícil ou que a ajuda pode não estar disponível no caso de desenvolver sintomas semelhantes ao pânico ou outros sintomas incapacitantes ou embaraçosos (por exemplo, medo de cair em idosos; medo de incontinência).
- C.** As situações de agorafobia quase sempre provocam medo ou ansiedade.
- D.** As situações de agorafobia são ativamente evitadas, requerem a presença de um companheiro ou são suportadas com medo ou ansiedade intensos.
- E.** O medo ou ansiedade é desproporcional ao perigo real apresentado pelas situações de agorafobia e ao contexto sociocultural.
- F.** O medo, ansiedade ou evitação são persistentes, geralmente com duração de 6 meses ou mais.
- G.** O medo, ansiedade ou evitação causam sofrimento significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes do funcionamento.
-

- H. Se outra condição médica (por exemplo, doença inflamatória intestinal, doença de Parkinson) estiver presente, o medo, ansiedade ou evitação é claramente excessivo.
- I. O medo, ansiedade ou evitação não pode ser melhor explicado pelos sintomas de outro transtorno mental, por exemplo, os sintomas não se limitam a uma fobia específica, tipo situacional; não envolvem apenas situações sociais (como no transtorno de ansiedade social); e não estão relacionados exclusivamente a obsessões (como no transtorno obsessivo-compulsivo), defeitos ou falhas percebidos na aparência física (como no transtorno dismórfico corporal), lembranças de eventos traumáticos (como no transtorno de *stress* pós-traumático) ou medo de separação (como no transtorno de ansiedade de separação).

**Nota:** A agorafobia é diagnosticada independentemente da presença do transtorno de pânico. Se a apresentação de um indivíduo satisfizer os critérios para transtorno de pânico e agorafobia, ambos os diagnósticos devem ser atribuídos.

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

---

**Anexo VI - Critérios de diagnóstico para a ansiedade generalizada, de acordo com o *Diagnostic and Statistics Manual* (American Psychiatric Association, 2022)**

---

Critérios de Diagnóstico

---

- A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo em mais dias do que não, por pelo menos 6 meses, em relação a vários eventos ou atividades (como desempenho no trabalho ou na escola).
- B. O indivíduo tem dificuldade em controlar a preocupação.
- C. A ansiedade e preocupação estão associados a três (ou mais) dos seguintes seis sintomas (com pelo menos alguns sintomas presentes em mais dias do que não, nos últimos 6 meses);

**Nota:** Em crianças, apenas um item é necessário.

1. Inquietação ou sensação de estar tenso ou em alerta.
  2. Facilidade em ficar cansado(a).
  3. Dificuldade de concentração ou sensação de mente em branco.
  4. Irritabilidade.
  5. Tensão muscular.
  6. Distúrbios do sono (dificuldade em adormecer ou manter o sono; sono agitado e insatisfatório).
-

- D. A ansiedade, preocupação ou sintomas físicos causam sofrimento clínico significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes do funcionamento.
- E. O distúrbio não pode ser atribuído aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, substância de abuso, medicação) ou a outra condição médica (por exemplo, hipertireoidismo).
- F. O distúrbio não pode ser explicado de forma mais adequada por outro transtorno mental (por exemplo, ansiedade ou preocupação sobre ter ataques de pânico no transtorno de pânico, avaliação negativa em transtorno de ansiedade social [fobia social], obsessões de contaminação ou outros sintomas no transtorno obsessivo-compulsivo, separação de figuras de apego no transtorno de ansiedade de separação, lembranças de eventos traumáticos no transtorno de *stress* pós-traumático, medo de ganhar peso na anorexia nervosa, queixas físicas no transtorno de sintomas somáticos, percepção de falhas na aparência física no transtorno dismórfico corporal, medo de ter uma doença grave no transtorno de ansiedade de doença, ou o conteúdo de crenças delirantes na esquizofrenia ou transtorno delirante).

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

**Anexo VII - Critérios de diagnóstico para mutismo seletivo, de acordo com o *Diagnostics and Statistics Manual* (American Psychiatric Association, 2022)**

---

Critérios de Diagnóstico

---

- A. Falha consistente em falar em contextos sociais específicos nas quais há expectativa de fala (por exemplo, na escola), apesar de falar em outras situações.
- B. O transtorno interfere ou na educação, ou ocupação, ou na comunicação social.
- C. A duração do transtorno é de pelo menos 1 mês (não limitado ao primeiro mês na escola).
- D. A falta de fala não pode ser atribuída a falta de conhecimento ou conforto com a língua falada necessária na situação social.
- E. O transtorno não pode ser explicado de forma mais adequada por um transtorno de comunicação (por exemplo, transtorno de fluência de início na infância) e não ocorre exclusivamente durante o curso do transtorno do espectro autista, esquizofrenia ou outro transtorno psicótico.

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

**Anexo VIII - Critérios de diagnóstico para a ansiedade social, de acordo com o Diagnostic and Statistics Manual** (American Psychiatric Association, 2022)

Critérios de Diagnóstico

**A.** Medo ou ansiedade acentuados em relação a uma ou mais situações sociais nas quais o indivíduo está exposto a uma possível avaliação por outros indivíduos. Exemplos incluem interações sociais (por exemplo, ter uma conversa, conhecer pessoas desconhecidas), ser observado (por exemplo, comer ou beber) e a fazer apresentações (por exemplo, dar um discurso).

**Nota:** Em crianças, a ansiedade deve ocorrer em situações com colegas e não apenas em interações com adultos.

**B.** A pessoa teme que irá agir ou mostrar sintomas de ansiedade que serão avaliados de forma negativa (ou seja, possam ser humilhantes ou embaraçosos, levando à rejeição ou ofensa por parte dos outros).

**C.** As situações sociais quase sempre provocam medo ou ansiedade.

**Nota:** Em crianças, o medo ou ansiedade pode ser expresso por choro, birras, imobilidade, agarrar-se, encolher-se ou incapacidade na fala em situações sociais. A falta de fala não pode ser atribuída à falta de conhecimento ou conforto com a língua falada necessária na situação social.

**D.** As situações sociais são evitadas ou suportadas com medo ou ansiedade intensos.

**E.** O medo ou ansiedade é desproporcional à ameaça real apresentada pela situação social e ao contexto sociocultural.

**F.** O medo, ansiedade ou evitação é persistente, geralmente com duração de 6 meses ou mais.

**G.** O medo, ansiedade ou evitação causam sofrimento significativo ou prejuízo em áreas sociais, ocupacionais ou outras áreas importantes do funcionamento.

**H.** O medo, ansiedade ou evitação não podem ser atribuídos aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, substâncias de abuso, medicação) ou a outra condição médica.

**I.** O medo, ansiedade ou evitação não podem ser explicados de forma mais adequada pelos sintomas de outro transtorno mental, como transtorno de pânico, transtorno dismórfico corporal ou transtorno do espectro autista.

**J.** Se outra condição médica (por exemplo, doença de Parkinson, obesidade, desfiguração devido a queimaduras ou lesões) estiver presente, o medo, ansiedade ou evitação claramente não estarão relacionados ou serão excessivos.

**Especificar apenas em casos de desempenho:** se o medo estiver restrito a falar ou apresentar em público.

---

adaptado da American Psychiatric Association, DSM-5, 5ª edição; 2018

**Anexo IX – Sequência de aminoácidos para o citocromo P450 2D6** (adaptado de DrugBank, 2023)

```
>lcl|BSEQ0004641|Cytochrome P450 2D6
MGLEALVPLAVIVAIIFLLLVDLMHRRQRWAARYPPGPLPLPGLGNLLHVDFQNTPYCFDQLRRRFGDVFS
LQLAWTPVVVLNGLAAVREALVTHGEDTADRPPVPITQILGFGPRSQGVFLARYGPAWREQRFSVSTLR
NLGLGKKSLEQWVTEEAACLCAAFANHSGRPFRRPNGLLDKAVSNVIASLTCGRRFEYDDPRFLRLDLAQ
EGLKEESGFLREVLNAVPLVLLHIPALAGKVLRFQKAFLTQLDELLTEHRMTWDPAPPRDLTEAF LAEME
KAKGNPESSFNDENLRIVVADLFSAGMVTSTTTLAWGLLLMILHPDVQRRVQQEIDDVIGQVRRPEMGDQ
AHMPYTTAVIHEVQRFQDIVPLGVTHMTSRDIEVQGFRIKPGTTLITNLSSVLKDEAVWEKPFRLFHPEHF
LDAQGHFVKPEAFLPFSAGRRACLGEPLARMELFLFFTSLLQHFSFSVPTGQPRPSHHGVFAFLVSPSPY
ELCAVPR
```

**Anexo X – Sequência de aminoácidos para o citocromo P450 2C19** (adaptado de DrugBank, 2023)

```
>lcl|BSEQ0020694|Cytochrome P450 2C19
MDPFVVLVLCCLLLLLSIWRQSSGRGKLP GPPTPLPVIGNILQIDIKDVSKSLTNLSKIYGPVFTLYFG
LERMVVLHGVEVKEALIDLGEFSGRGHFPLAERANRGFGIVFSNGKRWKEIRRFSLMTRLNFGMGKRS
IEDRVQEEARCLVEELRKT KASPCDPTFILGCAPCNVICSIIFQKRFDYKDQQFLNLMEKLNENIRIVST
PWIQICNNFPTIIDYFPGTHNKLLKNLAFMESDILEKVKEHQESMDINNPRDFIDCFLIKMEKEKQNQQS
EFTIENLVITAADLLGAGTETTSTTLRYALLLLKHPEVTAKVQEEIERVVGRNRSPCMQDRGHMPYTD
VVHEVQRYIDL IPTSLPHAVTCDVKFRNYLIPKGTTLTSLTSVLHDNKEFPNPEMFDPRHFLDEGGNFK
KSNYFMPFSAGKRICVGEGLARMELFLFLTFILQNFNLKSLIDPKDLDTTPVNGFASVPPFYQLCFIPV
```