



Published under the following license: [Atribuição-Não-Comercial-Compartilhamento](#). Fonte: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3120>. Acesso em: 14 jun. 2024.

Referência

SANTOS, Ayssa Natália Dias dos et al. CYP2C19 gene variants and major depressive disorder: integrative review. **Concilium**, [S. l.], v. 24, n. 6, p. 306-318, 2024. DOI: <https://doi.org/10.53660/CLM-3120-24F10>. Disponível em: <https://clium.org/index.php/edicoes/article/view/3120>. Acesso em: 14 jun. 2024.

***CYP2C19* gene variants and major depressive disorder: integrative review.**

Variantes genéticas do gene *CYP2C19* e o transtorno depressivo maior: revisão integrativa.

Received: 01-03-2024 | Accepted: 01-04-2024 | Published: 03-04-2024

Ayssa Natália Dias dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7636-3849>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: ayssanat@gmail.com

Larissa Sousa Silva Bonasser

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: laribonasser@gmail.com

Calliandra Maria de Souza Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9064-0735>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: cdssilva@gmail.com

Caroline Ferreira Fratelli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0511-9452>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: carolfratelli@gmail.com

Izabel Cristina Rodrigues da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: belbiomedica@gmail.com

Livia Cristina Lira de Sa Barreto

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8197-4349>
Universidade de Brasília, Brasil
E-mail: liviabarretofarm@hotmail.com

ABSTRACT

Major depressive disorder (MDD) is a multifactorial condition common in the general population, treated with different antidepressants. Several genes are involved in the metabolism of these antidepressants, including *CYP2C19*. Consequently, functional polymorphisms in these genes affect these drugs' metabolism. Through an integrative review, this research aimed to verify the *CYP2C19* gene polymorphisms' influence on antidepressant metabolism, evaluate their frequency in patients affected by MDD, verify clinical and demographic characteristics of studied populations, and identify possible associations of this gene with MDD. The database used to search for articles was Biblioteca Virtual em Saúde - BVS, and four articles were selected. Polymorphisms in the *CYP2C19* gene may contribute to the metabolism of some antidepressants, such as citalopram, but not others, such as venlafaxine and sertraline. Interestingly, the drug sertraline can influence the levels of lipid profile parameters. In addition, some polymorphisms may be relatively frequent depending on the populations, such as Asians. No *CYP2C19* polymorphisms associated with MDD development were observed.

Keywords: *CYP2C19*; Antidepressant medicine; Polymorphism, genetic; Depressive disorder, major.

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) é uma condição multifatorial comum na população em geral. Diversos genes estão envolvidos na metabolização de antidepressivos, incluindo o *CYP2C19*. Alguns polimorfismos desse gene afetam a metabolização desses fármacos. Os objetivos dessa pesquisa foram verificar a influência do gene *CYP2C19* na metabolização de antidepressivos, avaliar a frequência de polimorfismos do gene em pacientes acometidos pelo TDM, verificar as características clínicas e demográficas das populações estudadas e identificar possíveis associações do gene com o TDM. Foi realizada uma revisão integrativa e a base de dados utilizada para a busca foi a Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Foram selecionados quatro artigos. Observou-se que os polimorfismos do gene *CYP2C19* podem contribuir na metabolização de alguns antidepressivos, como o citalopram, mas não de outros, como venlafaxina e sertralina. Verificou-se que a sertralina pode influenciar os níveis de parâmetros do perfil lipídico. Além disso, os polimorfismos podem ser relativamente frequentes na população, como em asiáticos. Não foram observadas associações dos polimorfismos com o desenvolvimento do TDM.

Palavras-chave: *CYP2C19*; Medicamento antidepressivo; Polimorfismo genético; Transtorno depressivo maior.

INTRODUÇÃO

O conceito de estado depressivo teve sua introdução na história em 1680, tratando-se, inicialmente, de um estado melancólico com características bem definidas, como perda de interesse e baixa produtividade (Quevedo *et al*, 2018), referindo-se a um subtipo do transtorno mania, limitado a estados de expressão comportamental reduzida (Berrios, 2012). Atualmente, a depressão é associada a uma condição clínica complexa multifatorial que afeta principalmente o humor e provoca limitações (Cantilino e Monteiro, 2017).

Estima-se que 3,8% da população mundial apresente transtornos depressivos (World Health Organization, 2023). Mais de 275 milhões de pessoas no mundo vivem com depressão, a qual está cada vez mais associada com a vulnerabilidade e a incapacidade mental da população. Projeções apontam que, até 2030, o TDM vai contribuir para a maior parcela de doenças globais, refletindo nos setores econômicos (Gutiérrez-Rojas *et al*, 2022).

A etiopatologia dessa condição é multifatorial, sendo possível associar fatores biológicos, sociais e psicológicos, bem como fatores ambientais, como o uso abusivo de drogas, substâncias psicoativas, episódios afetivos marcantes, como abuso sexual, físico ou emocional na infância, divórcio ou falecimento do companheiro, perda de entes próximos, problemas financeiros e sociais e desemprego (Cantilino e Monteiro, 2017; Otte *et al*, 2016).

Embora não se tenha definido com exatidão os mecanismos para o desenvolvimento do TDM, algumas teorias são consolidadas e servem de partida para vários estudos (Gutiérrez-Rojas *et al*, 2022). Entre elas, vale destacar a hipótese monoaminérgica (Athira *et al*, 2020), que destaca a supressão da via por meio dos seus neurotransmissores, serotonina, dopamina e noradrenalina, seja por diminuição da produção, esgotamento ou disfunção da atividade do neurotransmissor (Cantilino e Monteiro, 2017; Otte *et al*, 2016). Contudo, deve-se considerar que essa teoria não explica todos os aspectos da doença, o que reforça seu aspecto multifatorial e suas limitações (Malhi e Mann, 2018).

Um tratamento efetivo é possível por meio da combinação de diferentes abordagens, entre elas a psicoterapia e a farmacoterapia, sendo uma escolha individual que observa critérios como preferências pessoais, quadro clínico, gravidade e perfil do paciente (Cantilino e Monteiro, 2017; Otte *et al*, 2016). A farmacoterapia é considerada uma alternativa para o tratamento do TDM, e os fármacos disponíveis pertencem a várias classes e possuem diversos mecanismos de ação, os quais foram evoluindo com o tempo, sendo possível traçar um perfil de efeito colateral próprio (Cantilino e Monteiro, 2017). As duas primeiras grandes classes usadas foram as de antidepressivos tricíclicos e inibidores de monoaminoxidase, as quais, embora muito eficazes, causavam muitos efeitos colaterais e casos de intoxicação por superdosagem (Moreno *et al*, 1999). Evolutivamente, outras classes foram descobertas, e com isso, alguns efeitos adversos controlados. Com relação à eficácia nas taxas de resposta, escitalopram, mirtazapina, amitriptilina, venlafaxina e paroxetina ganharam maior destaque (Andrade, 2018).

Por se tratar de uma condição multifatorial, fatores genéticos também estão envolvidos e contribuem para a suscetibilidade dos indivíduos ao TDM (Penner-Goeke *et al*, 2022). Trata-se de um distúrbio poligênico, com múltiplos *loci* relacionados (Otte *et al*, 2016; Penner-Goeke *et al*, 2022), sendo possível relacionar a herdabilidade dos alelos em um terço dos fatores de risco associados (Athira *et al*, 2020).

A variação genética é a expressão da evolução e o polimorfismo tem aspecto especial nesse processo. O polimorfismo designa-se como a presença, na mesma população, de duas ou mais formas alternativas de uma expressão fenotípica, podendo ser reconhecida em qualquer característica morfológica, comportamental ou fisiológica (Singh *et al*, 2013). Trata-se de uma alteração genética que ocorre quando um alelo mais comum se expressa com frequência maior que 1% na população, apresentando certa vantagem sob condições ambientais (Schaefer e James, 2015).

As enzimas pertencentes ao citocromo P-450, que compõem uma grande família de proteínas, fazem parte dos diversos mecanismos de metabolização de xenobióticos (Nelson e Cox, 2019). Essas enzimas são divididas em 20 grupos com base em sua homologia na sequência de aminoácidos, e cada uma delas é codificada por um gene *CYP* diferente (Nussbaum *et al*, 2016).

Muitos genes *CYP* estão envolvidos no processo de metabolização de fármacos, entre eles o *CYP2C19*, com características altamente polimórficas e alelos que resultam em alteração direta na atividade enzimática, o que interfere nas taxas de metabolização medicamentosa, influenciando em como os indivíduos respondem à terapia (Nussbaum *et al*, 2016). Em alguns pacientes, a presença de variantes genéticas do gene *CYP2C19* torna mais difícil atingir o nível ideal de exposição a medicamentos antipsicóticos ou antidepressivos (Zieba *et al*, 2023).

Por meio da análise de estudos originais, essa revisão integrativa teve como objetivos verificar a influência do gene *CYP2C19* na metabolização de antidepressivos, avaliar a frequência de polimorfismos do gene em pacientes acometidos pelo TDM, verificar as características clínicas e demográficas das populações estudadas e identificar possíveis associações do gene com o TDM.

MÉTODOS

Estratégia de busca e critérios de seleção

Nessa revisão integrativa foram incluídos estudos que apresentaram dados relevantes referentes ao gene *CYP2C19*, os quais possibilitaram traçar relações entre o polimorfismo e o TDM, com métodos laboratoriais autênticos e devidamente descritos, que foram publicados a partir de 2010, do tipo ensaio clínico, caso-controle e coorte. Foram excluídos os estudos que não se encaixaram nos critérios definidos, bem como aqueles que não tiveram dados completos e que não foram encontrados em bases de dados de acesso público.

A pesquisa foi iniciada no primeiro semestre de 2023. A base de dados utilizada foi a Biblioteca Virtual em Saúde - BVS. Os descritores adotados para a busca dos artigos foram “*CYP2C19*”, “*Depressive Disorder, Major*”, “*Antidepressant Medicine*” e “*Polymorphism, Genetic*”, combinados pelo operador booleano “*AND*”.

Seleção dos estudos e extração dos dados

A pré-seleção dos estudos contou com a colaboração de dois revisores (AD e LB), os quais realizaram a busca e delimitaram os estudos com base em sua confiabilidade e elegibilidade. De forma independente, os revisores analisaram o título, o resumo e a abordagem do artigo.

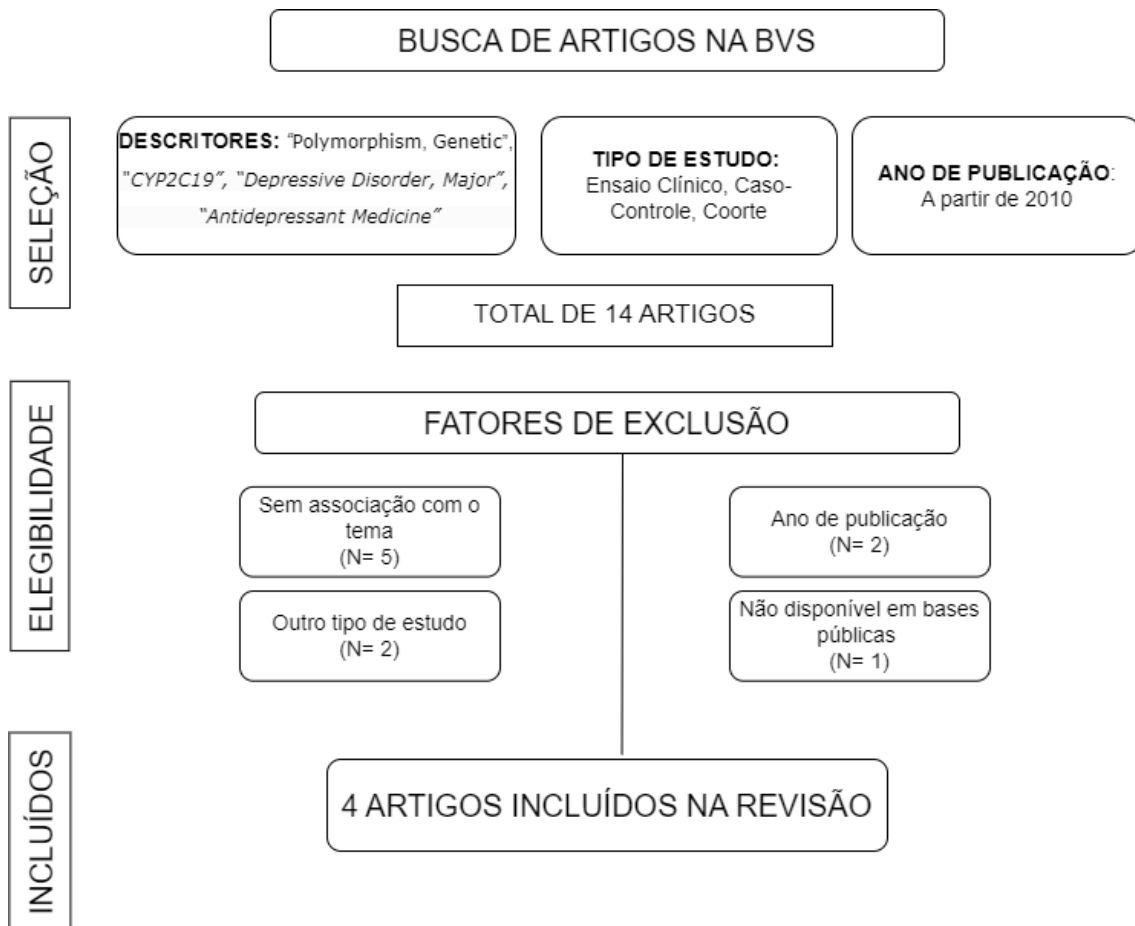
Na fase seguinte, o revisor AD catalogou os estudos, agrupando-os em critérios comuns a serem avaliados: autor, ano de publicação, país, objetivo do estudo, amostra populacional, testes laboratoriais, resultados obtidos e também o *p-valor* divulgado. Para isso, os dados foram catalogados com ajuda do *Microsoft Office Excel* e organizados de maneira sistemática.

Em uma última análise, o revisor LB avaliou todos os critérios propostos, sanando dúvidas e atualizando itens da tabela, manifestando concordância com os estudos e métodos utilizados. Em caso de dúvidas, o autor correspondente (IS) foi contatado para sanar o questionamento levantado.

Busca e seleção dos estudos

Inicialmente, foram identificados 14 artigos na base de dados escolhida (Figura 1). Não houve artigos duplicados e todos foram selecionados para análise de título e resumo, observando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Dos artigos restantes, 8 não se enquadraram na busca, seja pelo ano de publicação, tipo de estudo ou por não serem de acesso público, tornando-os inelegíveis para a pesquisa. Restaram, assim, 4 estudos para integrar esta revisão integrativa.

Figura 1 - Fluxograma com as etapas adotadas para a seleção dos estudos.



Características gerais dos estudos

Os estudos analisados abrangeram publicações de vários países, possuindo representantes dos Estados Unidos da América, China e Turquia. O ano de publicação variou entre 2011 a 2019, tendo o estudo do tipo coorte a maior representatividade, onde, do total de 4 artigos selecionados, 3 tinham esse desenho. A respeito do perfil demográfico dos indivíduos analisados, em geral, foram adultos, maiores de 18 anos de idade, de ambos os sexos e que eram diagnosticados com o transtorno depressivo maior. Os dados coletados nos artigos estão resumidos na Tabela 1. Já na Tabela 2, é possível comparar as frequências dos polimorfismos estudados.

Tabela 1. Comparação dos estudos resultantes da seleção realizada.

Autor	Ano	Título	País	Objetivo	Amostra	Teste Laboratorial	Resultados	P Valor
Uckun <i>et al.</i>	2015	The impact of <i>CYP2C19</i> polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder.	Turquia	Avaliar o papel dos polimorfismos *2 e *17 na concentração de citalopram em pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior e identificar a frequência do polimorfismo *17 em indivíduos saudáveis.	N = 268 (209 indivíduos saudáveis e 59 pacientes com TDM)	PCR-RFLP e HPLC	O polimorfismo <i>CYP2C19</i> *17 não teve efeito significativo sobre o metabolismo do citalopram, diferentemente do <i>CYP2C19</i> *2 que apresentou real significância, possivelmente contribuindo para a variabilidade interindividual no metabolismo desse medicamento.	>0.5 (frequência alélica) <0.5 (concentração plasmática)
Ruaño <i>et al.</i>	2011	Physiogenomic analysis of CYP450 drug metabolism correlates dyslipidemia with pharmacogenetic functional status in psychiatric patients.	EUA	Investigar associações entre o CYP450 multigênico e índices de metabolismo de drogas específicos do substrato e elementos da síndrome metabólica utilizando análise fisiogenômica.	N = 150 indivíduos com TDM	PCR	Uma maior pontuação no índice de reserva metabólica estava relacionada com LDL-C menor e HDL-C maior. Uma pontuação maior no índice de alteração metabólica corresponde a valores mais altos de LDL-C e menores de HDL-C. Os índices específicos de sertralina se correlacionaram com os valores de colesterol e triglicérides.	0,075 (LDL-C menor) 0,073 (HDL-C maior) 0,002 (LDL-C maior) 0,252 (HDL-C menor) 0,013 (sertralina/relação LDL-C:HDL-C) 0,042 (sertralina/triglicérides)
Yuce-Artun <i>et al.</i>	2016	Influence of <i>CYP2B6</i> and <i>CYP2C19</i> polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients.	Turquia	Investigar a influência dos polimorfismos <i>CYP2B6</i> *4 (785A>G), <i>CYP2B6</i> *9 (516G>T), <i>CYP2B6</i> *6 (516G>T + 685G>A) <i>CYP2C19</i> *2 (685G>A), <i>CYP2C19</i> *17 (-3402C>T) nas concentrações plasmáticas de sertralina e N-desmetil sertralina em pacientes com TDM tratados com sertralina.	N = 50	PCR-RFLP e HPLC	O valor médio de N-desmetil sertralina/sertralina foi significativamente menor em todos os subgrupos com alelos variantes *6 e *9. Os valores de sertralina/C foram significativamente maiores e os valores de N-desmetil sertralina/C foram menores em todos os subgrupos com alelos variantes *6 e *9 em comparação com o subgrupo do tipo selvagem.	<0,05 (valores menores de N-desmetil sertralina/sertralina) <0,05 (valores maiores de sertralina/C)
Zhang <i>et al.</i>	2020	No association between <i>CYP2C19</i> genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population.	China	Investigar se polimorfismos genéticos no citocromo P450, (<i>CYP2C19</i>) estão associados à remissão após tratamento com venlafaxina no tratamento do TDM.	N = 175	PCR	O polimorfismo genético do <i>CYP2C19</i> pode não estar associado com a remissão do tratamento com venlafaxina na população chinesa Han.	Não descrito

Tabela 2. Frequência dos polimorfismos na população do estudo.

Título	Polimorfismo	Frequência	População
No association between <i>CYP2C19</i> genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population.	rs1853205 (G), rs4986894 (C) e rs12767583 (T)	Remissão: 70,1% Sem remissão: 75,6% Remissão: 30% Sem remissão: 25,3% Remissão: 29,9% Sem remissão: 26,3%, respectivamente	Chinesa Han
Influence of <i>CYP2B6</i> and <i>CYP2C19</i> polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients.	<i>CYP2B6</i> *6, <i>CYP2B6</i> *9, <i>CYP2C19</i> *2, <i>CYP2C19</i> *17	30%, 3%, 18% e 15%, respectivamente	Turca
Physiogenomic analysis of CYP450 drug metabolism correlates dyslipidemia with pharmacogenetic functional status in psychiatric patients	Não descrito	Não descrito	Caucasiana, hispânica e afro-americana
The impact of <i>CYP2C19</i> polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder.	<i>CYP2C19</i> *1 e <i>CYP2C19</i> *17	81,1% e 18,9%, respectivamente	Turca

DISCUSSÃO

Por meio desta revisão foi possível observar que os polimorfismos do gene *CYP2C19* podem estar associados à metabolização de medicamentos antidepressivos, como por exemplo, citalopram. Por outro lado, eles podem não exercer influência no tratamento com outros medicamentos, como a venlafaxina e a sertralina. Também foi possível observar que a sertralina pode estar relacionada a índices lipídicos, podendo exercer influência em níveis de colesterol e triglicerídeos, por exemplo.

Sabe-se que o sistema isoenzimático da CYP450 é responsável por cerca de 70% a 80% da metabolização dependente de fase 1 de metade dos medicamentos comercializados. Assim, alterações nos alelos codificantes em seus genes desempenham implicações significativas (Ruano *et al*, 2011). Variações nesses genes podem ser aplicadas para prever a eficácia e os efeitos adversos de medicamentos, auxiliando na medicina personalizada e no desenvolvimento de medicamentos (Chen *et al*, 2011). Além disso, desempenham um papel significativo na atividade cerebral, no comportamento e nas doenças do sistema nervoso central (Ferguson e Tyndale, 2011).

Um estudo com japonesas saudáveis demonstrou a importância dos polimorfismos dos alelos *1, *2 e *3, heterozigoto e homozigoto, do gene *CYP2C19* na metabolização de xenobióticos e de hormônios sexuais, como progesterona, testosterona e estradiol, além de apontar seu envolvimento na caracterização de personalidade pela sua atividade nos mediadores da serotonina, afirmando sua atuação no sistema nervoso central (Ferguson e Tyndale, 2011; Ishii *et al*, 2007).

Ao analisar uma população de recém-nascidos porto-riquenhos, foi possível observar a relação entre sete polimorfismos do gene *CYP2C19* na atividade enzimática. As variantes *CYP2C19*2* e *CYP2C19*3* são as mais comuns e melhor caracterizadas clinicamente, associadas à ausência de atividade enzimática. Pacientes com essas variantes precisaram de doses menores para evitar possíveis reações e efeitos indesejados em medicamentos anticonvulsivantes, quimioterápicos, inibidores seletivos da recaptção da serotonina e inibidores da bomba de protons (Duconge *et al*, 2008).

Com base em recursos tecnológicos desenvolvidos para a análise da expressão gênica na população e resposta a medicamentos, o PharmGKB (*Pharmacogenomics Knowledge Base*) categorizou frequências dos alelos *CYP2C19* em grupos biogeográficos, sendo de expressiva notoriedade a presença dos alelos na população

asiática, principalmente na Ásia Oriental. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) dos genes *CYP2C9*, *CYP2C19* e *CYP2D6* são comumente encontrados na população (Ruano *et al*, 2011). Alelos *CYP2C19**1, *2, *3, *15 e *17 apresentaram frequências de 69,7%, 24,7%, 3,3%, 1,2% e 1,2%, respectivamente, na população da China Continental (Chen *et al*, 2008).

Um estudo buscou relacionar diferenças entre o sexo dos pacientes na resposta ao tratamento com antidepressivos. Foi constatado que pacientes do sexo feminino com depressão tem maior propabilidade de apresentar dislipidemias durante o tratamento com antidepressivos, sendo possível associar perfis lipídicos a tais medicamentos (Yang *et al*, 2022), confirmando os achados da pesquisa.

Pesquisas envolvendo o manejo da venlafaxina avaliaram a remissão dos sintomas do transtorno depressivo maior e sua possível relação com os polimorfismos dos genes *CYP2D6*, *CYP2C19* e *CYP2C9*. Tal afirmação pode ser constatada quando observada a taxa de suicídio em pacientes recebendo tratamento com venlafaxina, correlacionando com a expressão gênica de polimorfismos alterados do funcionamento do citocromo P450, principalmente os genes *CYP2D6*, *CYP2C19* ou *CYP2C9*, associados a uma perda de função, alteração ou diminuição da atividade enzimática (Piatkov *et al*, 2011). Esses achados retificam os resultados encontrados nessa revisão no que diz respeito à resmissão dos sintomas do TDM após o tratamento com venlafaxina.

As observações confirmam que as variações nos genes do citocromo P450 (CYP), especialmente *CYP2C19* e *CYP2D6*, desempenham um papel crucial na resposta ao tratamento com citalopram em pacientes com depressão. Em outro estudo, os pacientes com genótipos *CYP2C19* associados a um metabolismo mais lento mostraram menor capacidade de tolerar o citalopram, sendo a variante *2C19**2 particularmente destacada pela forte associação com menor tolerância. De maneira surpreendente, os pacientes com o genótipo *CYP2C19* relacionado a um metabolismo deficiente, mas que foram classificados como tolerantes ao citalopram, apresentaram maior probabilidade de alcançar a remissão dos sintomas depressivos. Não foram encontradas relações significativas com as categorias baseadas no genótipo *CYP2D6*, embora análises exploratórias tenham sugerido uma possível interação entre os efeitos de *CYP2C19* e *CYP2D6* (Mrazek *et al*, 2011).

CONCLUSÃO

Essa pesquisa observou que os polimorfismos do gene *CYP2C19* podem contribuir na metabolização de alguns medicamentos antidepressivos, a exemplo do citalopram, mas não de outros, como a venlafaxina e a sertralina. Somado a isso, verificou-se que o fármaco sertralina pode influenciar nos níveis de parâmetros do perfil lipídico. Além disso, notou-se que eles podem ser relativamente frequentes na população, como, por exemplo, em asiáticos. Não foram observadas associações dos polimorfismos com o desenvolvimento do TDM.

No entanto, compreende-se que o transtorno depressivo maior é uma condição complexa e multifatorial, apresentando uma heterogeneidade marcante. Os fatores genéticos associados desempenham um papel significativo nessa condição, e a prevalência do transtorno, juntamente com seu impacto na saúde global, torna imperativo compreender a contribuição genética. Dessa forma, a integração contínua de dados provenientes de pesquisas genéticas, clínicas e terapêuticas é fundamental para avançar no entendimento do transtorno e, conseqüentemente, aprimorar as estratégias de intervenção. A busca por soluções mais personalizadas e adaptadas a cada perfil genético representa um passo significativo na direção de um tratamento mais efetivo e centrado no paciente.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, CNPQ, FAPDF e UnB/DPI.

REFERÊNCIAS

ANDRADE C. Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis. 2018. **The Journal of Clinical Psychiatry**. 79(2), 18f12254. <https://doi.org/10.4088/JCP.18f12254>

ATHIRA, Kaipuzha V. et al. An overview of the heterogeneity of major depressive disorder: current knowledge and future prospective. **Current Neuropharmacology**, v. 18, n. 3, p. 168-187, 2020. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666191001142934>

BERRIOS, German E. Melancolia e depressão durante o século XIX: uma história conceitual. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, v. 15, p. 590-608, 2012. <https://doi.org/10.1590/S1415-47142012000300011>

CANTILINO, Amaury; MONTEIRO, Denilson. **Psiquiatria Clínica: Um Guia Para Médicos E Profissionais De Saúde Mental**. 1 Ed. Rio De Janeiro: Medbook, 2017. Cap 7.

CHEN, Lingling et al. Genetic polymorphism analysis of *CYP2C19* in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. **Pharmacogenomics**, v. 9, n. 6, p. 691–702, 2008. <https://doi.org/10.2217/14622416.9.6.691>

CHEN, Qi et al. Advances in human cytochrome p450 and personalized medicine. **Current Drug Metabolism**, v. 12, n. 5, p. 436-444, 2011. <https://doi.org/10.2174/138920011795495259>

DUCONGE, Jorge et al. Prevalence of *CYP2C19* gene polymorphisms in the Puerto Rican population: a preliminary report. **Puerto Rico Health Sciences Journal**, v. 27, n. 4, p. 357, 2008. Disponível Em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2748933/>. Acessado Em: 31 De Mai. 2023.

FERGUSON, Charmaine S.; TYNDALE, Rachel F. Cytochrome P450 enzymes in the brain: emerging evidence of biological significance. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 12, p. 708-714, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.08.005>

GUTIÉRREZ-ROJAS, Luis et al. Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, p. 657-672, 2020. <http://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>

ISHII, Genki et al. *CYP2C19* polymorphism affects personality traits of Japanese females. **Neuroscience Letters**, v. 411, n. 1, p. 77-80, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.10.012>

MALHI, Gin S.; MANN, J. John. Depression. **The Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; SOARES, Márcia Britto De Macedo. Psicofarmacologia De Antidepressivos. **Brazilian Journal Of Psychiatry**, 1999, 21: 24-40. <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>

MRAZEK, David A. et al. *CYP2C19* variation and citalopram response. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 21, n. 1, p. 1, 2011. <https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e328340bc5a>

NELSON, David L; COX, Michael M. **Princípios De Bioquímica De Lehninger**. 7 Porto Alegre: Artmed, 2019. Cap 21.

NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8 Ed. Rio De Janeiro: Elsevier, 2016. Cap. 4.

OTTE, Christian, Et Al. Major Depressive Disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, 2016, 2.1:1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>

PENNER-GOEKE, Signe; BINDER, Elisabeth B. Epigenetics And Depression. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, 2022. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>

PIATKOV, Irina; JONES, Trudi; VAN VUUREN, Rainei J. Suicide cases and venlafaxine. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 23, n. 4, p. 156-160, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2011.00566.x>

QUEVEDO, Joao; NARDI, Antonio; SILVA, Antônio. **Depressão: Teoria E Clínica**. 2ed. Artmed. 2018. Cap 1.

RUAÑO, Gualberto et al. Physiogenomic analysis of CYP450 drug metabolism correlates dyslipidemia with pharmacogenetic functional status in psychiatric patients. **Biomarkers in Medicine**, v. 5, n. 4, p. 439-449, 2011. <https://doi.org/10.2217/bmm.11.33>

SCHAEFER, G. Bradley; JAMES, N. Thompson. Jr. **Genética Médica**. 1ed. Porto Alegre. Amgh, 2015. Cap 7.

SINGH, V. Et Al. Single-Nucleotide Polymorphisms In Genes Encoding Toll-Like Receptor -2, -3, -4, And -9 In A Case-Control Study With Bladder Cancer Susceptibility In A North Indian Population. **Archives Of Medical Research**, V. 44, N. 1, P. 54–61, Jan. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.008>

UCKUN, Z. et al. The impact of *CYP2C19* polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 6, p. 672-679, 2015. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12320>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive Disorder (Depression)**. Atualizado Em: 31 De Mar. 2023. Disponível Em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acessado Em: 31 De Mai. 2023.

YANG, Rui et al. Sex difference in lipid levels in first-diagnosed drug-naive depression patients: A case-control and 12-weeks follow-up study. **The World Journal of Biological Psychiatry**, v. 23, n. 3, p. 228-235, 2022. <https://doi.org/10.1080/15622975.2021.1961500>

YUCE-ARTUN, Nazan et al. Influence of *CYP2B6* and *CYP2C19* polymorphisms on sertraline metabolism in major depression patients. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 38, p. 388-394, 2016. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0259-8>

ZHANG, Naixing et al. No association between *CYP2C19* genetic polymorphism with treatment remission to antidepressant venlafaxine in Han Chinese population. **Psychiatric Genetics**, v. 30, n. 1, p. 30-33, 2020. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000246>

ZIEBA, Agata; MATOSIUK, Dariusz; KACZOR, Agnieszka A. The Role Of Genetics In The Development And Pharmacotherapy Of Depression And Its Impact On Drug Discovery. **International Journal Of Molecular Sciences**, 2023, 24.3: 2946.

<https://doi.org/10.3390/ijms24032946>