

Farmacogenética no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada (TAG): uma revisão da literatura

Pharmacogenetics in the treatment of generalized anxiety disorder (GAD): a literature review

Recebido em: 11/04/2022

Aceito em: 12/07/2022

Betina Montanari BELTRAME¹; Vandre Mateus LIMA²

¹Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS. Av. Ipiranga, 2752, Azenha, CEP 90610-000. Porto Alegre, RS, Brasil. ²Universidade Estácio de Sá. Av. Prof. Francisco Morato, 2343. Butantã, CEP 05513-300. São Paulo, SP, Brasil.

E-mail: betina.beltrame@ufrgs.br

ABSTRACT

The inconsistency in each patient's individual response to treatment with anxiolytic drugs is directly related to the genetic variations involved. This variability influences the therapeutic effects and can also dictate the adverse reactions of therapy; therefore, a dose that is beneficial for one individual may be ineffective and/or unsafe for another. The treatment of generalized anxiety is usually performed with antidepressant drugs, such as selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Heritability patterns related to the metabolism processes of these drugs can influence the outcome of therapy. This work gathered literature data on the association of candidate genes with the response to the treatment of anxiety and analyzed the perspectives of pharmacogenetics's application in treating this pathology. The response to treatment with anxiolytics, such as SSRIs, depends on the variability of genes encoding proteins involved in the role of serotonin in the brain. Through studies, it was possible to detect these variations, and several showed the importance of pharmacogenetics. In addition, some of the genes related to SSRIs pharmacogenetics are already known (like CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9), and this knowledge can be applied in clinical practice to personalize patients' treatment.

Keywords: anxiety; pharmacogenetics; genes.

RESUMO

A inconstância na resposta individual de cada paciente ao tratamento com medicamentos ansiolíticos está diretamente relacionada às variações genéticas envolvidas. Essa variabilidade influencia os efeitos terapêuticos e pode também ditar as reações adversas de um tratamento e, portanto, uma dose que é benéfica para um indivíduo pode ser ineficaz e/ou insegura para outro. O tratamento da ansiedade generalizada é usualmente realizado com fármacos antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), e os padrões de herdabilidade relacionados a processos de metabolização destes fármacos podem influenciar o desfecho da terapia. O objetivo deste trabalho foi reunir os dados presentes na literatura sobre

a associação de genes candidatos com a resposta ao tratamento da ansiedade, e analisar as perspectivas da aplicação da farmacogenética no tratamento desta patologia. A resposta ao tratamento com ansiolíticos, como os ISRS, depende da variabilidade de genes codificantes de proteínas envolvidas com o papel da serotonina no cérebro. Por meio de estudos foi possível detectar essas variações e várias delas mostraram a importância da farmacogenética. Além disso, alguns dos genes relacionados à farmacogenética dos ISRS já são conhecidos (como CIP2D6, CIP2C19, CIP2C9) e este conhecimento pode ser aplicado na prática clínica, de forma a personalizar o tratamento dos pacientes.

Palavras-chave: ansiedade; farmacogenética; genes.

INTRODUÇÃO

Em 2017, o relatório do “Global Burden of Disease” estimou que 792 milhões de pessoas viviam com um transtorno de saúde mental. Ainda, concluiu que uma em cada seis pessoas no mundo tinha pelo menos um transtorno mental e/ou fazia uso de substâncias para tratamento de distúrbios psiquiátricos (1).

Dentre os transtornos psiquiátricos conhecidos, a ansiedade é um termo geral que descreve uma emoção caracterizada por um estado desagradável de agitação interior (2). Os transtornos de ansiedade, que incluem transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno de ansiedade social, agorafobia e fobia específica, são as categorias mais prevalente de distúrbios psiquiátricos (3).

Esses transtornos são complexos e envolvem contribuições ambientais e poligênicas para sua fisiopatologia. O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é um transtorno mental crônico que provoca comprometimento funcional generalizado nos indivíduos (4). Considerando que alguns pacientes não apresentam resposta, ou apresentam apenas resposta parcial aos tratamentos farmacológicos disponíveis, faz-se necessária a investigação de novas abordagens que possam otimizar os resultados da farmacoterapia (5).

A resposta individual da população aos fármacos é variável e boa parte dessa variabilidade se deve a fatores genéticos. A Farmacogenética é uma ciência que trata da influência dos fatores genéticos na resposta aos medicamentos. Tem sua origem na década de 1950 com a demonstração de associações entre alterações genéticas e a metabolização de medicamentos pelo organismo (6). A

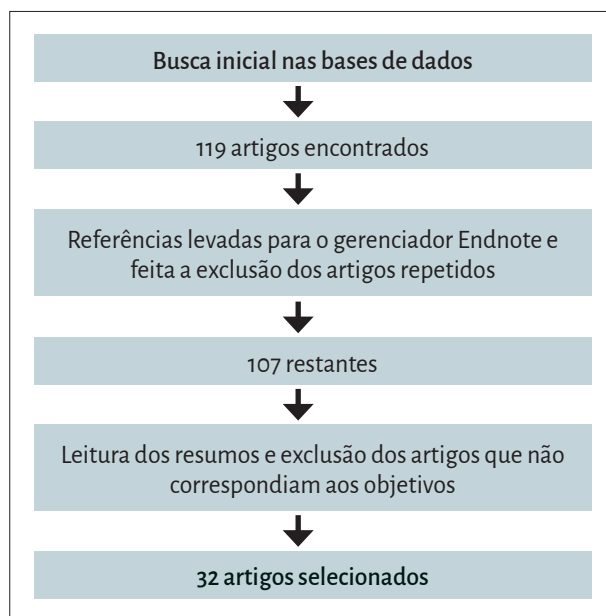
maior promessa da aplicação da farmacogenética na farmacoterapia é a contribuição para a individualização terapêutica, ou seja, a prescrição do medicamento certo, na dose adequada para cada indivíduo, com base no conhecimento dos fatores genéticos que modulam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos, resultando em tratamentos mais eficientes e seguros e com menor toxicidade possível (7).

Assim, este estudo analisou, por meio de uma revisão de literatura, as perspectivas da aplicação da farmacogenética no tratamento da ansiedade, com as diversas contribuições que essa ciência pode trazer para a terapia de transtornos psiquiátricos.

MÉTODO

Trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico. Para selecionar os artigos foram utilizados os bancos de dados: ScienceDirect, Pubmed e Medline, em uma busca combinada dos seguintes descritores: “pharmacogenetic” AND “generalized anxiety disorder”. A busca foi realizada em junho de 2022, utilizando um filtro de data de publicação, sendo os últimos doze anos (2010-2022). Além disso, foram selecionados apenas artigos de revisão e artigos originais. A Figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos para este trabalho. Um total de 119 artigos foram encontrados e transferidos para o software gerenciador de bibliografias *Endnote*. Artigos duplicados foram excluídos, resultando em 107 trabalhos. Além disso, artigos que, após a leitura, não se referiam ao objetivo principal desse trabalho também foram excluídos. No total foram recrutados 32 trabalhos.

Figura 1. Processo de seleção dos artigos



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia do TAG. Os transtornos de ansiedade apresentam etiologia multifatorial de ordem genética, neurobiológica, psicológica e ambiental. Sobre os fatores genéticos, não existem evidências de um gene específico associado à ansiedade, mas há indícios de que as contribuições de diversos genes parecem se somar para determinar uma vulnerabilidade biológica para o desenvolvimento de um transtorno ansioso (8).

Considerando-se os fatores neurobiológicos, há três aspectos para se considerar: neuroanatomômicos, neuroendócrinos e neuroquímicos. Em relação à neuroanatomia, existem alterações nas regiões cerebrais que modulam as emoções que parecem estar implicadas na etiologia da ansiedade, como por exemplo amígdala (resposta ao medo) e hipocampo (contexto). Quanto aos aspectos neuroquímicos, a noradrenalina e a serotonina, além do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), têm demonstrado envolvidos na regulação da ansiedade. No que se refere aos aspectos neuroendócrinos, algumas anormalidades no funcionamento e ativação do eixo envolvido na resposta normal ao estresse, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, são verificadas em pacientes com

transtorno de ansiedade. Ainda, existe a influência dos fatores ambientais e da presença de transtornos ansiosos e/ou depressivos em familiares (8).

A respeito da fisiopatologia do transtorno de ansiedade, os sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos e outros sistemas de neurotransmissores parecem desempenhar um papel de extrema importância na resposta do corpo ao estresse. O TAG está muito associado à baixa atividade do sistema serotoninérgico e à elevada atividade do sistema noradrenérgico. A noradrenalina é liberada em excesso, gerando a tensão muscular característica do quadro. Além disso, a liberação de epinefrina causa aumento da frequência cardíaca. Outro mediador liberado é o cortisol, o chamado hormônio do estresse, causando no paciente cansaço, insônia, dores no corpo e sensação de fadiga mental (9).

Tratamento do TAG. O tratamento farmacológico da ansiedade generalizada busca a redução dos sintomas e a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Há evidências que atestam a eficácia do uso de antidepressivos, benzodiazepínicos, e outros medicamentos como buspirona e pregabalin para o tratamento do TAG (10). Duas classes de psicofármacos são consideradas de primeira linha no tratamento farmacológico, por terem se mostrados eficazes em vários ensaios clínicos: os inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) e os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) (11, 12).

Os primeiros atuam, tal como são denominados, inibindo a recaptação pré-sináptica da serotonina, e deste modo, aumentam a disponibilidade da serotonina sináptica (13). Por serem inibidores seletivos, esses fármacos não têm efeitos anti-histamínicos, anticolinérgicos, ou toxicidade cardiovascular como outros antidepressivos, como os tricíclicos. São mais toleráveis, não são letais em doses elevadas e, conseqüentemente, promovem uma melhor adesão ao tratamento (14). Os principais fármacos nesta classe incluem paroxetina, citalopram, escitalopram, sertralina e fluoxetina, sendo este último o único medicamento que apresenta metabólito com atividade clínica significativa (inibe significativamente isoenzimas do citocromo P450). Além disso, sertralina e paroxetina são os fármacos mais potentes quando se trata da inibição da recaptação de serotonina (15).

Os inibidores da recaptação de serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA) atuam na inibição da bomba de recaptação destes dois neurotransmissores, e fracamente da dopamina. A venlafaxina, um exemplo de fármaco pertencente a esta classe, bloqueia a bomba de recaptação da 5-HT e a bomba de recaptação da NA por meio de um mecanismo dependente da concentração. Em baixas concentrações, o fármaco comporta-se como um ISRS; em concentrações elevadas, aumenta também os níveis de dopamina. Assim como os ISRS, os ISRSN também não apresentam efeitos anti-histamínicos e anticolinérgicos. Contudo, apresentam efeitos colaterais observados em fármacos de ação anticolinérgica, como obstipação e boca seca (16).

Biotransformação de fármacos antidepressivos. As principais enzimas que participam do metabolismo dos medicamentos, especialmente dos antidepressivos utilizados para o tratamento da ansiedade, incluem as enzimas do citocromo P450 (CIP), mais especificamente os genes CIP2D6, CIP2C19, CIP2C9, genes da família CIP3A, CIP2B6 e CIP1A2. Isso se deve ao fato de que 75% do metabolismo de fase 1 de grande parte dos fármacos é realizado pela família das CIP. As CIP possuem grande sítio de ligação com os substratos, e podem metabolizar um complexo em diferentes posições, ou mesmo um complexo ser metabolizado por diferentes CIP (17, 18).

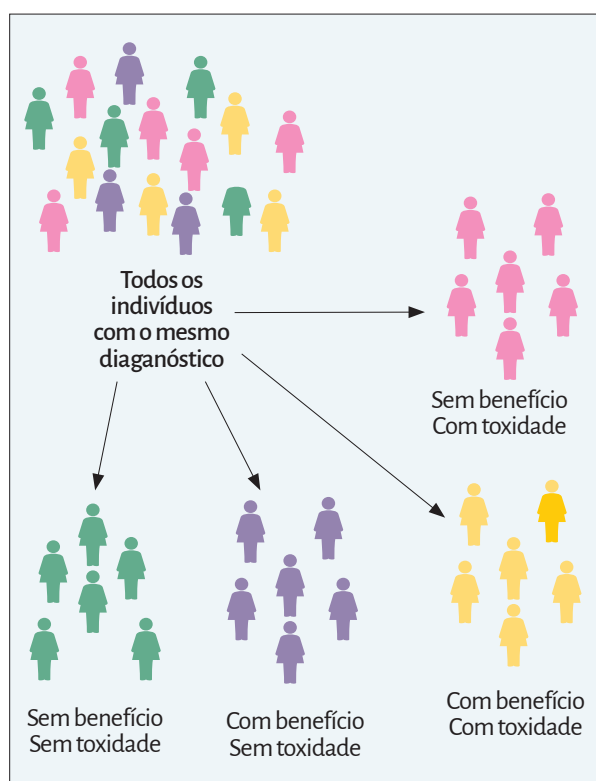
Os 3 grandes grupos CIP2D6, CIP2C19 e CIP2C9 merecem destaque pois estão diretamente relacionados ao metabolismo dos principais fármacos antidepressivos utilizados no tratamento do transtorno de ansiedade. As CIP2C19 e CIP2D6 têm bastante importância nos testes farmacogenéticos, pois permitem avaliar as variações genéticas dos genes isolados que possuem relevância para metabolização do fármaco, podendo prever a resposta ao tratamento e orientar quanto ao medicamento mais adequado. Este teste tem como objetivo avaliar a melhor terapêutica individualizada de um medicamento psicotrópico específico, aumentando a eficácia e reduzindo efeitos colaterais (19).

Farmacogenética e ISRS/ISRSN. A resposta individual de cada paciente ao tratamento com medicamentos ansiolíticos, especialmente os

ISRS, está diretamente relacionada às variações genéticas envolvidas. Ao decorrer dos anos, foi possível perceber que, além de fatores ambientais, como eventos estressantes, outro fator que contribui para o desenvolvimento ou não da patologia nos pacientes é a genética individual. Baseado nisso, é dito que problemas como a ansiedade são o resultado de combinações de fatores exógenos e genes que modificam o risco individual de desenvolver a doença, e que as interações entre diferentes genes podem resultar em uma grande mudança tanto no risco de desenvolver a patologia, quanto na resposta farmacológica (20).

Sabendo que a resposta a um tratamento pode variar de um paciente para outro, os efeitos adversos das terapias podem ser variáveis também, e uma dose que é benéfica a um pode causar efeitos não desejáveis a outro (21), e a Figura 2 ilustra esta situação.

Figura 2. Representação da diversidade na resposta no tratamento medicamentoso devido aos diferentes fenótipos existentes



Adaptado de Patel (2018) (22)

Os ansiolíticos e antidepressivos são fármacos lipofílicos, sujeitos a ação da família do citocromo P450. Essa família possui uma série de genes descritos, alguns com importância no tratamento com psicotrópicos, como CIP3A4, CIP2D6, CIP2C19, CIP1A2 e CIP2C920. O gene CIP2D6, por exemplo, possui mais de 70 variações, entre eles os alelos CIP2D6*3A, CIP2D6*4B, CIP2D6*5, os quais estão relacionados com o fenótipo de metabolizadores lentos, e o alelo CIP2D6*2, relacionado com o fenótipo de metabolizadores rápidos (23). Este gene e seus polimorfismos são importantes clinicamente por estarem relacionados à maior chance de reações adversas em alguns indivíduos, enquanto em outros podem resultar em terapia ineficaz em posologias habituais (6). No Quadro 1 estão descritos os medicamentos e seus respectivos genes pertencentes às CIP responsáveis pela metabolização (19).

Além disso, no que se refere à farmacodinâmica destes fármacos, os genes responsáveis pela síntese de enzimas, transportadores e receptores componentes do sistema de transmissão serotoninérgica são importantes marcadores biológicos. Com isso, variantes do gene transportador 5-HT têm sido estudadas, especialmente as associações entre o polimorfismo na região promotora deste gene e a resposta ao tratamento, que compreende a inserção ou deleção de 44 pares de bases, produzindo um alelo longo (L) e um curto (S): o L sendo associado a um aumento na resposta do tratamento com ISRS (6, 24).

Além dos transportadores 5-HT, os genes receptores de 5-HT também têm sido investigados. O receptor 5-HT_{1A}, por exemplo, é conhecido por estar envolvido na regulação de ansiedade. Este receptor está implicado no efeito antidepressivo do ISRS, que por bloquearem a recaptação da 5-HT, resultam em um aumento na 5-HT extraneuronal que pode interagir com o receptor 5-HT_{1A} regulador, que funciona como um autoreceptor controlando a atividade neuronal, induzindo, assim, a níveis maiores de ansiedade (24).

Um polimorfismo que pode alterar a ação dos fármacos ISRS no organismo é o relacio-

nado à proteína G. A proteína G tem como uma de suas funções transmitir sinais de hormônios e neurotransmissores e, por isso, alterações funcionais em sua estrutura podem alterar as ações dos fármacos. Um exemplo de alteração é o alelo A do SNP A218C, que está associado a baixas respostas ao tratamento com ISRS. Por outro lado, o alelo T do polimorfismo C825T na subunidade 3 da proteína G e o alelo C do C-1019G, no gene para o receptor de serotonina, foi associado a melhor resposta ao tratamento. É importante destacar que estas variantes genéticas são definidas como polimorfismos, o que significa que uma grande parcela da população é portadora dos alelos identificados como associados a algum efeito fenotípico, como a diminuição de resposta ao fármaco (20).

Quanto os ISRSN, o impacto de polimorfismos na ação da venlafaxina em pacientes em tratamento do transtorno de ansiedade generalizada tem sido frequentemente avaliado. Lohoff e cols (2011) testaram a hipótese de que o polimorfismo rs7997012 do gene HTR2A pode prever o tratamento do TAG em pacientes utilizando venlafaxina (25). Os resultados mostraram que os indivíduos com o alelo G do polimorfismo de nucleotídeo único HTR2A rs7997012 têm melhor resultado do tratamento ao longo do tempo, sendo a primeira vez que um efeito farmacogenético da variante HTR2A rs7997012 em transtornos de ansiedade foi reportado (25).

O polimorfismo (Val158Met) na enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) também parece ter influência no tratamento com venlafaxina. Narasimhan e cols (2012) avaliaram se a COMT, que é conhecida por desempenhar um papel na resposta ao tratamento com antidepressivos em pacientes com depressão, especialmente por controlar os níveis de dopamina no córtex frontal, tem um efeito farmacogenético na resposta ao tratamento com antidepressivos em TAG (26,27). Os resultados não mostraram uma associação entre o COMT rs4680 e a resposta ao tratamento da TAG na amostra estudada. Porém, ao assumirem um modelo usando uma medida de resultado secundário no ensaio clínico, foi possível visualizar um efeito signi-

ficativo e positivo do resultado do tratamento com este fármaco em portadores deste gene.

Por isso, acredita-se que tenha efeitos sobre função cognitiva (26,27).

Quadro 1. Fármacos antidepressivos e os genes responsáveis por sua metabolização.

Fármacos	Metabolismo		
	CIP2D6	CIP2C19	CIP2C9
Antidepressivos			
Amitriptilina	X	X	
Clomipramina	X	X	
Desimipramina	X		
Imipramina	X	X	
Nortriptilina	X	X	
Citalopram		X	
Escitalopram		X	
Fluoxetina	X	X	X
Fluvoxamina	X		
Paroxetina	X		
Sertralina		X	
Venlafaxina	X		

Adaptado de Prado (2016) (17)

Outra associação que vem sendo estudada é a relação entre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e a TAG e seu tratamento. O BDNF é a neurotrofina que desempenha um papel importante na plasticidade sináptica. Alterações na expressão do BDNF podem afetar o comportamento relacionado à ansiedade em estudos com animais (28). No entanto, ainda não há dados consistentes sobre as mudanças no BDNF em pessoas que sofrem de transtorno de ansiedade. Narasimhan e cols (2011) analisaram a relação entre o polimorfismo Val66Met no BDNF e a resposta ao tratamento com venlafaxina XR em distúrbio de ansiedade generalizada, mas os resultados encontrados não foram estatisticamente significativos, e estudos em populações maiores precisarão ser realizados para elucidar ainda mais o papel farmacogenético desta variante nos transtornos de ansiedade (29).

Aplicação da farmacogenética na prática clínica. Devido ao avanço tecnológico e ao

avanço das técnicas de sequenciamento, o uso da farmacogenética na prática clínica poderia ter aumentado significativamente ao longo dos anos. Porém, seu alto custo permanece como barreira para a implementação desta promissora ferramenta (30). Além disso, os profissionais de saúde carecem de formação e familiaridade com essa área.

A função do farmacêutico é primordial e essencial na farmacogenética, possibilitando a redução das adversidades durante as etapas de desenvolvimento de novos fármacos e mesmo na escolha terapêutica predestinadas a certos grupos de pacientes (31). Com isso, é necessário cada vez mais a formação a respeito e o treinamento dos profissionais de Saúde, além da promoção e estímulo ao investimento em tecnologia nos centros de pesquisa e assistência. Só assim será possível uma maior aceitação da medicina genômica na prática clínica, e essa aceitação é crucial para sua implementação (11).

CONCLUSÃO

Apesar da eficácia farmacológica no tratamento de transtornos de ansiedade, nem todos os pacientes se beneficiam dela; alguns não respondem adequadamente, enquanto outros podem desenvolver reações adversas. O transtorno de ansiedade é resultado de múltiplas e complexas interações entre genes e influências ambientais. Embora estudos sugiram semelhança no risco genético entre transtorno depressivo e transtorno

de ansiedade, há pouca pesquisa disponível sobre a farmacogenética dos transtornos de ansiedade em comparação com o tratamento da depressão. Mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do efeito do genótipo no tratamento de transtornos de ansiedade e aplicação de testes genéticos na prática clínica. Apesar disso, alguns dos genes relacionados à farmacogenética dos ISRS já são conhecidos e este conhecimento pode ser aplicado na prática clínica, de forma a personalizar o tratamento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Ritchie, H, Roser, M. Mental Health. Our World in Data, 2018. Disponível online em: <https://ourworldindata.org/global-mental-health>. Acesso em 14/06/22.
- Vuong, V, Conant-Norville, D. Anxiety: Recognition and Treatment Options. *Psychiatr. Clin. N. Am.* 2021;44. DOI: 10.1016/j.psc.2021.04.005.
- Mufford MS, Meer D, Andreassen O, Ramesar R, Stein D, Dalvie S. A review of systems biology research of anxiety disorders. *Braz J Psychiatry.* 2020;43(4). DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1090
- Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(6):519-33. DOI: 10.1007/s40263-014-0162-6.
- Tomazi J. Towards precision medicine in generalized anxiety disorder: Review of genetics and pharmaco(epi)genetics. *J. Psychiatr. Res.* 2019;119:33-47. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.09.002
- Silva DK, Andrade FM. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptção de serotonina: uma revisão. *Rev Psiquiatria.* 2008;30. DOI: 10.1590/S0101-81082008000200004
- Santos SL, Pessoa CV, Alvez HH, Oliveira CP, Barros KB. Farmacogenética aplicada à Oncologia: realidades e perspectivas na prática clínica. *Bol Inform Geum.* 2016;7(3).
- Silva OC, Silva MP. Transtornos de ansiedade em adolescentes: considerações para a pediatria e hebiatria. *Adolesc. Saúde.* 2013;10:31-41.
- Lopes AB, Souza L, Camacho L, Nogueira S, Vasconcelos AC, Paula L, Santos MO, Atavila F, Fernandes R. Generalized anxiety disorder: a narrative review. *Rev Eletr Acervo Cient.* 2021;35. DOI: 10.25248/REAC.e8773.2021
- Stein MB, Sareen J. Generalized Anxiety Disorder. *N. Engl. J. Med.* 2015;19:2059-2068. DOI: 10.1056/NEJMc1502514.
- Stein R, Beuren T, Cela LR, Ferrari F. Farmacogenômica e Doença Cardiovascular: Onde Estamos e Para Onde Vamos. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(4). DOI: 0.36660/abc.20200151
- Bandelow B, Michaelis S, Wedeking D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2017;19:1-8. DOI: 10.31887/DCNS.2017.19.2/bbandelow
- Soares PJR. Inibidores Seletivos de Recaptção de Serotonina. *Psychiatry O.* 2005;10.
- Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann J. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: Reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2012;69:580-587. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2048
- Nevels RM, Gontkovsky ST, Williams BE. Paroxetine-The antidepressant for hell? Probably not, but caution required. *Psychopharmacol. Bull.* 2016;46:77-104.
- Neves ALA. Tratamento Farmacológico da Depressão. [Dissertação]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. 2015.
- Prado CM. Farmacogenética em psiquiatria: busca de marcadores de refratariedade em pacientes deprimidos submetidos à ECT. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2016.

18. Azevedo LCL, Santos NL. Tratamento farmacológico do transtorno depressivo maior: aspectos farmacogenéticos. [TCC]. Várzea Grande: UNIVAG – Centro Universitário. 2020
19. Hicks CKS, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband S, Klein T, Caudle K, Gaedigk A. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015;98:127-134. DOI: 10.1002/cpt.147
20. Lesch KP, Gutknecht L. Focus on the 5-HT_{1A} receptor: emerging role of a gene regulatory variant in psychopathology and pharmacogenetics. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2004;7:381-385.
21. Suarez-Kurtz, G. Farmacogenômica: a genética dos medicamentos. *Ciência Hoje.* 2004;35:208-227
22. Patel, SMS. Farmacogenômica da depressão. [Tese]. Algarve: Universidade do Algarve. 2018.
23. Oscarson M. Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalized medicine. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003;42:573-580.
24. McGowan OO. Pharmacogenetics of anxiety disorders. *Neurosci. Lett.* 2020;726. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134443
25. Lohoff FW, Aquino TD, Narasimhan S, Multani PK, Etemad B, Rickels K. Serotonin receptor 2A (HTR2A) gene polymorphism predicts treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Pharmacogenomics J.* 2011;13:21-26. DOI: 10.1038/tpj.2011.47
26. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics.* 1996;6:243-250.
27. Narasimham S, Aquino T, Multani P, Rickels K, Lohoff F. Variation in the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res.* 2012;198:112-115.
28. Papaleo F, Silverman JL, Aney J, Tian Q, Barkan CL, Chadman KK, Crawley JN. Working memory deficits, increased anxiety-like traits, and seizure susceptibility in BDNF overexpressing mice. *Learn.* 2011;18:534-544. DOI: 10.1101/lm.221371
29. Narasimham S, Aquino T, Hodgea R, Rickels K, Lohoff F. Association analysis between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and treatment response to venlafaxine XR in generalized anxiety disorder. *Neurosci. Lett.* 2011;503:200-202. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.08.035
30. Iriart, JAB. Medicina de precisão/medicina personalizada: análise crítica dos movimentos de transformação da biomedicina no início do século XXI. *Cad. Saúde Pública.* 2019;35:1-3. DOI: 10.1590/0102-311X00153118
31. Correa, CC, Ortiz, JC. A importância da farmacogenética no tratamento do câncer de mama - uma revisão de literatura. *Res Soc Devel.* 2021;10:1-15. DOI: 10.33448/rsd-v10i15.23162