



Simpósio Integrado das Ciências Farmacêuticas

AVANÇOS QUE CONECTAM CIÊNCIA, CUIDADO E TECNOLOGIA

IMPACTO DOS POLIMORFISMOS NOS GENES CYP2D6 E CYP2C19 NA RESPOSTA A ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS: REVISÃO CONFORME DIRETRIZES DO CPIC

Brenda Camily Silva de Oliveira¹; Maria Cecília Bandeira de Mattos¹; Maria Eduarda Gomes Maciel¹; Maria Julia Santana de Moura¹.

¹ Universidade Federal de Pernambuco, UFPE; Departamento de Ciências Farmacêuticas, DCFar; Recife/PE

Email do autor principal: brenda.camily@ufpe.br

INTRODUÇÃO: Os antidepressivos tricíclicos (ADTs) são fármacos que permanecem relevantes na abordagem psicofarmacológica e neurológica. Contudo, seu manejo clínico é comumente limitado por uma estreita janela terapêutica e alta variabilidade entre os pacientes na resposta e no risco de toxicidade cardiovascular e neurotoxicidade. Essa oscilação clínica é explicada, em grande parte, por polimorfismos genéticos nas enzimas do citocromo P450, especialmente as isoenzimas CYP2D6 e CYP2C19, responsáveis pelo metabolismo oxidativo desses fármacos. A CYP2C19 atua na desmetilação de aminas terciárias para gerar metabólitos ativos, enquanto a CYP2D6 conduz à hidroxilação que inativa essas moléculas. Alterações nesses genes determinam diferentes perfis metabólicos, desde metabolizadores pobres até ultrarrápidos, impactando diretamente a farmacocinética dos ADTs. Nesse contexto, destacam-se as diretrizes do *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) para a otimização da farmacoterapia. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão da literatura para avaliar a influência dos polimorfismos da CYP2D6 e CYP2C19 na resposta e no perfil de segurança dos antidepressivos tricíclicos, correlacionando os fenótipos metabólicos às recomendações terapêuticas do CPIC. **MATERIAL E MÉTODOS:** Revisão integrativa da literatura, de abordagem qualitativa, norteadada pela pergunta: "Como os polimorfismos da CYP2D6 e CYP2C19 afetam a farmacocinética dos ADTs e quais as recomendações posológicas do CPIC?". As buscas foram realizadas em julho de 2026 nas bases PubMed e SciELO, nos idiomas inglês e português, sem restrição de data inicial de publicação. Utilizaram-se os descritores *CYP2D6*, *CYP2C19*, *tricyclic antidepressants*, *amitriptyline*, *pharmacogenetics* e *guidelines*, combinados por operadores booleanos conforme a base consultada. Identificaram-se 158 estudos e, após triagem por título e resumo, 18 artigos foram lidos na íntegra. Aplicando os critérios de exclusão (estudos duplicados, indisponíveis ou fora do escopo), incluíram-se 5 publicações elegíveis publicadas entre 2009 e 2025, compostas por diretrizes internacionais, estudos observacionais e





revisões narrativas. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** A literatura demonstra que metabolizadores pobres (MP) para CYP2D6 apresentam redução do *clearance* de ADTs, como amitriptilina e nortriptilina, elevando as concentrações plasmáticas, o risco de cardiotoxicidade e os efeitos anticolinérgicos. Esses achados fundamentam as recomendações do CPIC de considerar antidepressivos alternativos não metabolizados pela CYP2D6 ou, quando necessário, reduzir em aproximadamente 50% a dose inicial, associada ao monitoramento terapêutico de fármacos (*Therapeutic Drug Monitoring* - TDM). Em contrapartida, metabolizadores ultrarrápidos (MU) apresentam depuração acelerada, predispondo à falha terapêutica, motivo pelo qual o CPIC recomenda evitar ADTs. Em relação à CYP2C19, os polimorfismos alteram a conversão de amins terciárias (imipramina e amitriptilina) em metabólitos ativos (desipramina e nortriptilina). A redução da atividade da CYP2C19 em MP promove o acúmulo do fármaco inalterado e maior intolerância, recomendando-se evitar amins terciárias ou optar por amins secundárias. **CONCLUSÃO:** Os polimorfismos da CYP2D6 e CYP2C19 influenciam significativamente a resposta terapêutica e o perfil farmacocinético dos antidepressivos tricíclicos. As diretrizes farmacogenéticas do CPIC constituem importante ferramenta para orientar a individualização terapêutica. A incorporação dessas recomendações à prática clínica, associada à genotipagem prévia e ao TDM, direciona a escolha do fármaco e o ajuste posológico pelo prescritor, contribuindo para a prevenção de reações adversas e falhas terapêuticas conforme o perfil genético do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Farmacogenética. Antidepressivos tricíclicos. Polimorfismo genético.

ÁREA TEMÁTICA: CIÊNCIAS BÁSICAS EM SAÚDE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

DEAN, L.; KANE, M. Imipramine Therapy and CYP2D6 and CYP2C19 Genotype. In: PRATT, V. M. et al. (org.). **Medical Genetics Summaries**. Bethesda: National Center for Biotechnology Information (US), 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425164/>. Acesso em: 08 jul. 2026. [1]

HICKS, J. K. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC®) for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants: 2016 Update. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 102, n. 1, p. 37-44, 2017. Disponível em: doi.org. Acesso em: 08 jul. 2026.

LINDEN, R. et al. Relation between CYP2C19 phenotype and genotype in a group of Brazilian volunteers. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 45, n. 3, p. 459-468, 2009. Disponível em: doi.org. Acesso em: 08 jul. 2026.

STINGL, J. C.; BROCKMÖLLER, J.; VIVIANI, R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain





function. **Molecular Psychiatry**, v. 18, n. 3, p. 273-287, 2013. Disponível em: doi.org. Acesso em: 08 jul. 2026.

YAKOVLEVA, O. A. et al. Structural polymorphism of CYP2D6 and CYP2C19 genes modifies the efficacy and toxicity of pharmacotherapy for depressive states. **Bulletin of Problems in Biology and Medicine**, v. 1, n. 172, p. 82-87, 2024. Disponível em: doi.org. Acesso em: 08 jul. 2026.

