

# Custo-utilidade da utilização de teste farmacogenético como guia para o tratamento de depressão sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar

*Cost-utility of pharmacogenetic testing as a guide for the treatment of depression from the Brazilian Supplementary Health System perspective*

Jessica Andrade-Silva<sup>1</sup>, Guido Boabaid May<sup>2</sup>, Bárbara Yasmin Gueuvoghlian-Lopes<sup>1</sup>, Isabela Souza de Freitas<sup>1</sup>, Bruna Raquel de Souza<sup>2</sup>, Paula Pedrassani Boabaid May<sup>2</sup>, Vanessa Teich<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v15.n3.p178-189

## Palavras-chave:

depressão, testes farmacogenômicos, custo-efetividade, custo-utilidade, cadeias de Markov

## Keywords:

depression, pharmacogenomic testing, cost-effectiveness, Markov chains

## RESUMO

**Objetivo:** Desenvolver uma análise de custo-utilidade da implementação do teste farmacogenético como uma ferramenta adicional para orientar a escolha do melhor tratamento medicamentoso para indivíduos com depressão. **Métodos:** Para a realização desta análise, criou-se um modelo analítico de decisão baseado em um modelo de Markov. A avaliação foi realizada sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, com horizonte temporal de 10 anos, incluindo custos médicos diretos e custos da tecnologia utilizada, além de ter como comparador o tratamento empírico tradicional para a depressão. As probabilidades de transição foram obtidas por meio de análise da literatura disponível. Também foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e univariada. Adicionalmente, foi realizada uma avaliação sob a perspectiva da sociedade, incluindo os custos de tratamento medicamentoso realizados pelos pacientes. **Resultados:** De acordo com a análise realizada, o emprego do teste farmacogenético como guia do tratamento para depressão mostrou-se favorável, proporcionando economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 QALY ao longo do horizonte temporal. Assim, evidencia-se uma economia significativa a favor do teste farmacogenético, correspondendo a -R\$ 8.776,78 por QALY salvo. Além disso, a robustez do modelo foi comprovada por meio das análises de sensibilidade. No cenário sob perspectiva da sociedade, o resultado foi ainda mais favorável, proporcionando economia de -R\$ 9.381,49 por paciente e aumento de 0,39 QALY, correspondendo a -R\$ 23.936,05 por QALY salvo. **Conclusão:** Os resultados encontrados neste estudo demonstraram que o uso de testes farmacogenéticos no tratamento da depressão é economicamente vantajoso, com aumento no valor de QALY e redução nos custos médicos diretos, em comparação ao tratamento empírico tradicional. Essa descoberta alinha-se à tendência atual de personalização no cuidado da saúde mental, sugerindo implicações práticas na reavaliação de protocolos, com potencial incorporação dos testes farmacogenéticos como padrão de cuidado.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the cost-utility of pharmacogenetic testing incorporation as an additional tool in guiding the selection of optimal drug treatments for individuals with depression. **Methods:** A decision analytical model was created based on the Markov model for this analysis. The evaluation was conducted from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System, with a time horizon of 10 years. The study included direct medical and technology costs and a comparison with traditional empirical treatment for depression was performed. Transition probabilities were derived from an analysis of available literature. Probabilistic and univariate sensitivity analyses were also carried out. Additionally, an

Recebido em: 04/01/2024. Aprovado para publicação em: 21/03/2024.

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP Brasil.

2. Laboratório GnTech, Florianópolis, SC, Brasil.

**Autor correspondente:** Jessica Andrade-Silva. Av. Albert Einstein, 627/701, Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05652-900.

E-mail: bio.jandrades@gmail.com

evaluation was conducted from the perspective of Society, including the costs of drug treatment carried out by patients. **Results:** The application of pharmacogenetic testing as a guide for depression treatment demonstrated favorable outcomes, yielding savings of -R\$ 3,439.97 per patient and an increase of 0.39 QALY over the specified time frame. Thus, significant savings were evident, corresponding to -R\$ 8,776.78 per QALY saved. The sensitivity analyses confirmed the model's robustness. In the Society's perspective scenario, the outcome was even more favorable, resulting in savings of -R\$ 9,381.49 per patient and a 0.39 increase in QALYs, equivalent to -R\$ 23,936.05 per QALY saved. **Conclusion:** The study findings reveal that incorporating pharmacogenetic tests in depression treatment offers economic benefits, evidenced by an increase in QALY value and a decrease in direct medical costs compared to conventional empirical treatment. This aligns with the ongoing trend towards personalized mental health care, implying practical considerations for protocol reassessment and the possible integration of pharmacogenetic tests as a standard of care.

## Introdução

Os transtornos depressivos podem afetar significativamente a qualidade de vida dos indivíduos, e o número de indivíduos acometidos por essa patologia tem crescido nos últimos anos. De acordo com um estudo realizado em 2017 sobre a Carga Global de Doenças (GBD-2017), houve um aumento na incidência de transtornos depressivos em um período de dez anos, resultando em aumento de 14,3% nos anos perdidos devido à incapacidade (YDL). Dentre as 354 condições de saúde analisadas, os transtornos depressivos destacaram-se como uma das três principais causas de YDL em 2017 (GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2018). A pandemia de COVID-19, que teve início em 2020, foi um importante fator para a piora desses números, levando ao aumento de 27,6% na prevalência global de transtornos depressivos. Especificamente, na América Latina, esse aumento foi maior (34,8%) (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021).

Por ser um país de dimensões continentais, a prevalência de transtornos depressivos no Brasil varia de acordo com a região avaliada. De maneira geral, de acordo com o GBD-2017, a prevalência observada no território nacional foi de 3,30% (7,2 milhões de casos). No Brasil, os transtornos de depressão aparecem entre as quatro doenças que mais impactaram o valor YDL em 2017 (Bonadiman *et al.*, 2020), sendo, portanto, uma das principais causas de incapacidade no país.

Apesar da prevalência elevada e do impacto significativo dos transtornos depressivos na qualidade de vida dos pacientes, o tratamento farmacológico não é simples e, comumente, envolve a prescrição de antidepressivos (Hockenberry *et al.*, 2019; Wong *et al.*, 2014). A eficácia desses medicamentos depende de respostas individuais dos pacientes, da adesão ao tratamento, da dosagem adequada e da duração da manutenção do tratamento. Como resultado, apesar de haver diretrizes que definem as alternativas de tratamento, as prescrições de psicofármacos e suas doses são muitas vezes baseadas em tentativa e erro, com ajustes conforme as reações adversas apresentadas e a melhora dos sintomas de cada indivíduo (Bousman *et al.*, 2019).

Por se tratar de uma abordagem mais empírica, a taxa de falha ao tratamento inicial é considerada alta (30%-50%), com

poucos indivíduos atingindo a remissão completa (Rush *et al.*, 2006; Kirchheiner & Seeringer, 2007; Warden *et al.*, 2007), seja pela demora em alcançar uma boa taxa de resposta ou mesmo pela desistência do tratamento pelo paciente após reações adversas. Portanto, uma conduta mais personalizada no momento da prescrição do tratamento tem sido considerada, por meio da realização de testes farmacogenéticos que levam em consideração a variação genotípica de cada indivíduo para os genes que apresentam interações diretas com o metabolismo e a resposta de psicofármacos.

Sabe-se que a frequência fenotípica dos genes biomarcadores utilizados nas avaliações das interações entre fármacos e genes varia bastante de acordo com a população. Um exemplo dessa variação é o que ocorre na população caucasiana (europeus e norte-americanos), que apresenta maior frequência da variação do gene CYP2D6, que gera baixa metabolização de psicofármacos (6,5%), quando comparada com a população africana (1,5%) (Bousman *et al.*, 2021). Diferenças como essas são observadas entre populações de todo o globo. O Brasil é um país multiétnico e, portanto, sua população apresenta grande variação genotípica, como já demonstrado anteriormente por esse mesmo grupo de pesquisa (May *et al.*, 2023). Devido a essa grande variação, o método de prescrição por tentativa e erro se torna ainda mais complexo e o teste farmacogenético se apresenta como uma importante ferramenta de auxílio na tomada de decisão para os profissionais de saúde durante o tratamento de transtornos depressivos.

A utilidade clínica da aplicação dos testes farmacogenéticos como ferramenta de suporte à decisão do melhor tratamento para pacientes com transtornos depressivos vem sendo avaliada por meio da realização de diversos estudos com diferentes delineamentos, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises. Embora ainda haja debate sobre a utilização desses testes para guiar a prática clínica, essa tem sido uma tendência em diversas regiões do globo.

A relação custo-efetividade da implementação do teste farmacogenético para guiar a prescrição de antidepressivos no sistema de saúde canadense foi estabelecida por Ghanbarian e colaboradores. De acordo com as projeções do estudo, a implementação do teste em pacientes com transtorno depressivo maior moderado a severo economizaria 956 milhões de dólares

e traria um ganho de 74,023 QALYs ao longo de um horizonte de 20 anos. A economia seria impulsionada, principalmente, pela diminuição do número de pacientes refratários (resistentes ao tratamento) (Ghanbarian *et al.*, 2023).

Já no sistema de saúde norte-americano, o custo-efetividade da implementação do teste farmacogenético para guiar a prescrição de psicofármacos em plano de saúde privado foi estabelecido por Perlis e colaboradores. Os resultados do estudo apontaram ganhos significativos com a implementação do teste, incluindo a redução de custos diretos em seis meses (\$ 1.948), o número de visitas de emergência (40%) e o número total de hospitalizações (58%) (Perlis *et al.*, 2018). Nos Estados Unidos, já existem iniciativas de implementação de protocolos guiados por farmacogenética nas seguintes instituições: *Mayo Clinic*, *Mount Sinai Medical Center*, *St Jude Children's Hospital*, *College of Medicine of Florida University* e *Medical Center of Vanderbilt University*; além da cobertura do teste pelos planos de saúde: Medicare, Aetna, Cigna e UAHC.

Na Europa, o estudo PREPARE (*Pre-emptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions*) foi um ensaio randomizado e multicêntrico com aplicação preventiva do teste farmacogenético em quase 7.000 pacientes de vários hospitais, ambulatórios e farmácias de sete países europeus. O resultado primário do estudo mostrou diminuição de 30% nas reações adversas medicamentosas clinicamente relevantes nos pacientes guiados pelo teste (Swen *et al.*, 2023). Mais recentemente, dados do estudo PREPARE com pacientes diagnosticados com esquizofrenia, transtorno depressivo maior e transtorno bipolar indicaram também que o tratamento guiado pela farmacogenética resultaria em menores taxas de hospitalizações (41%), readmissões (40%), duração das hospitalizações após readmissão (50%) e custos diretos (48,5%) (Skokou *et al.*, 2024).

No Brasil, os dados sobre a implementação do teste farmacogenético ainda se limitam à área oncológica, tendo sido realizada com sucesso no Instituto Nacional do Câncer (Inca) e, posteriormente, em outros centros de tratamento, para guiar a prescrição e dosagem de quimioterápicos (Suarez-Kurtz *et al.*, 2020; Suarez-Kurtz *et al.*, 2023).

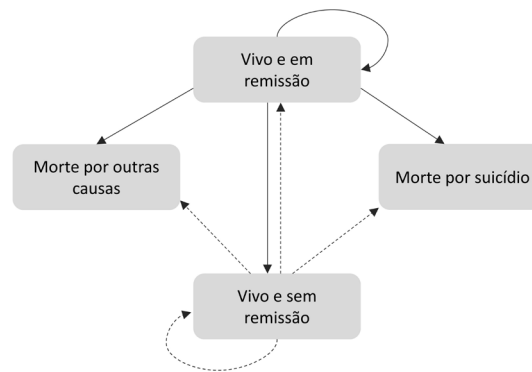
Portanto, mediante esse cenário, este estudo teve por objetivo desenvolver uma análise de custo-utilidade avaliando o uso do teste farmacogenético como uma ferramenta adicional para orientar a escolha do melhor tratamento medicamentoso para indivíduos com depressão.

## Métodos

A análise de custo-utilidade aqui apresentada teve como população-alvo pacientes diagnosticados com depressão e em tratamento medicamentoso no cenário da Saúde Suplementar. Sob essa perspectiva, foram considerados os custos médicos diretos vinculados ao acompanhamento e tratamento dos pacientes com transtornos depressivos.

Adicionalmente, foi considerada a perspectiva da sociedade, incluindo os custos de tratamento medicamentoso realizados pelos pacientes. Os custos e condutas foram selecionados de forma a refletir essas perspectivas.

Para a avaliação de custo-utilidade, um modelo analítico de decisão foi desenvolvido por meio do Microsoft Excel®, tendo como base um modelo de Markov, com ciclos anuais, com o objetivo de reproduzir a jornada de pacientes diagnosticados com depressão. O modelo foi particionado em quatro estados de saúde mutuamente excludentes: em remissão, sem remissão, morte por suicídio e morte por outras causas (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema gráfico dos estados de saúde utilizados no modelo de Markov aplicado neste estudo.

Foi considerado um horizonte de tempo da análise de 10 anos, uma vez que pacientes com depressão podem vivenciar recaídas e/ou resistência ao tratamento, o que demanda acompanhamento médico de longa duração.

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada (Brasil, 2014).

## Tecnologia avaliada

O teste farmacogenético PsicoGene Select investiga a presença das seguintes variantes genéticas: CYP2D6 \*1, \*2, \*4, \*9, \*10, \*17, \*39, \*41, CNV; CYP2C19 \*1, \*2, \*3, \*4, \*17; CYP3A4 \*1, \*18, \*22; ABCB1 rs2032583; FKBP5 rs4713916; HTR2A rs7997012; MTHFR rs1801131 e rs1801133 e SLC6A4 (5-HTTLPR).

O teste reporta a correlação farmacogenética entre as variantes identificadas e os psicofármacos. A partir das alterações observadas e considerando sua contribuição para a variabilidade na resposta, metabolismo e efeitos adversos sobre cada psicofármaco, o resultado prediz como esses medicamentos tendem a se comportar no organismo do paciente, conferindo ao médico informações sobre a necessidade de ajustes de dose ou seleção de medicamento alternativo.

## Comparador

Apesar das diretrizes disponíveis, a prescrição de psicofármacos tem seguido, historicamente, uma abordagem empírica, com ajustes baseados nas reações adversas e na melhora dos sintomas observados em cada paciente durante a experimentação de diferentes medicamentos e doses (Hockenberry *et al.*,

2019; Wong *et al.*, 2014; Bousman *et al.*, 2019). De acordo com a recomendação do *American Psychological Association Guidelines* (APA, 2019), o tratamento medicamentoso tradicional para o transtorno depressivo deve se iniciar com a prescrição de antidepressivos de segunda geração, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SRSSs) e os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSNS). A realização de ajuste de dosagem e/ou troca da medicação pelo médico depende da resposta do paciente ao tratamento, seja com relação à sua eficácia ou à frequência e à intensidade dos efeitos adversos. Esse tratamento é considerado empírico, porque as tentativas após a falha do tratamento inicial se dão por meio de tentativa e erro até se encontrar o melhor formato de tratamento.

Portanto, o comparador para essa análise foi o chamado tratamento empírico tradicional (TAU), enquanto a intervenção avaliada foi o tratamento medicamentoso guiado pelos resultados obtidos a partir de um teste farmacogenético (PGx) voltado para a psiquiatria.

### **Probabilidades de transição entre os estados de saúde**

As probabilidades de transição foram extraídas a partir de estudos independentes e de uma revisão sistemática da literatura.

A revisão sistemática da literatura foi realizada em dezembro de 2022 nas bases de dados The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), incluindo estudos publicados até esta data e seguindo a seguinte pergunta estruturada de acordo com a metodologia PICO: "A utilização de teste farmacogenético para guiar o tratamento promove melhora nas taxas de resposta e remissão de pacientes com transtornos de depressão, em comparação com o protocolo padrão de tratamento tradicional (empírico)". As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Nenhum estudo adicional foi obtido de outras fontes. Dos 256 títulos localizados por meio da estratégia de busca, 23 artigos preencheram os critérios estabelecidos de busca. Para o cálculo da taxa de remissão, foram considerados os dados de oito estudos clínicos randomizados (Tabela 1) (Tiwari *et al.*, 2022; Oslin *et al.*, 2022; Greden *et al.*, 2019; Thase *et al.*, 2019; Bradley *et al.*, 2018; Shan *et al.*, 2019; Han *et al.*, 2018; Pérez *et al.*, 2017). As taxas de remissão entre indivíduos com depressão em TAU e PGx foram obtidas por meio dessa revisão, sendo de 17,1% e 25,8%, respectivamente.

Já as probabilidades de recaída dos pacientes (transição de "vivo e em remissão" para "vivo e sem remissão") foram obtidas por meio de um estudo de 2015, no qual foram observadas taxas de recaída de 23,3% em pacientes submetidos ao tratamento empírico tradicional e de 9,9% para pacientes com tratamento guiado por teste farmacogenético (Sim *et al.*, 2015).

Com relação à taxa de mortalidade por suicídio e à taxa de mortalidade por outras causas, utilizaram-se os valores de taxas de incidência de mortalidade por suicídio e de

mortalidade geral fornecidos por Tanner e colaboradores (Tanner *et al.*, 2020b). Baseado nesses valores, foram calculadas as probabilidades de mortalidade por suicídio e as probabilidades de mortalidade geral para pacientes com depressão ("vivo e sem remissão") e para pacientes sem depressão (ou seja, "vivo e em remissão"). As probabilidades de mortalidade por outras causas foram obtidas por meio da subtração das probabilidades de mortalidade geral e das probabilidades de mortalidade por suicídio para ambos os grupos.

As matrizes de probabilidades de transição entre os estados de saúde estão representadas na Tabela 2.

### **Efetividade**

No modelo desenvolvido para essa análise econômica, as diferentes estratégias de tratamento foram comparadas não apenas com relação aos seus custos totais, mas também levando em consideração os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) de cada uma delas. Para tal, consideraram-se os dados publicados por Mrazek e colaboradores (2014), nos quais os pacientes sob tratamento tradicional empírico apresentaram *utility* de 0,55, enquanto aqueles submetidos ao tratamento medicamentoso guiado pelo teste farmacogenético apresentaram *utility* de 0,83 (Mrazek *et al.*, 2014).

### **Uso de recursos e custos**

Considerando a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, foram considerados os custos médicos diretos anuais para dois estados de saúde ("vivo remitente" e "vivo não remitente") e o custo da tecnologia avaliada (teste farmacogenético). Para a perspectiva da sociedade, além dos custos supracitados, foram acrescentados os custos com medicação. Os custos médicos indiretos não foram incluídos.

### **Custos médicos diretos**

Os custos médicos diretos foram calculados levando em consideração o acompanhamento médico de pacientes com depressão, que incluiu consultas gerais, consultas psiquiátricas, consulta com psicólogos, terapia e, para alguns casos, internação hospitalar.

Os custos das consultas com médico geral e médico psiquiatra e as sessões de psicoterapia foram retirados da Tabela CBHPM 2022; os custos com internação hospitalar foram baseados na Pesquisa Unidas 2022; e os custos das consultas com psicólogos foram retirados de um levantamento da operadora de autogestão E-VIDA. Os custos unitários das consultas de acompanhamento psicológico, psiquiátrico e psicoterápico e das diárias de internação estão detalhados na Tabela 3.

Para o cálculo do custo médico direto anual, foram utilizadas as médias de utilização de cada serviço médico obtidas a partir do estudo de Heerlein e colaboradores (2022), que investigaram a frequência de uso de serviços médicos por pacientes remitentes e não remitentes (Heerlein *et al.*, 2022). O detalhamento do cálculo dos custos médicos diretos anuais está descrito na Tabela 3.

**Tabela 1.** Levantamento de taxa de remissão a partir estudos clínicos randomizados que avaliaram a utilização de teste farmacogenético para guiar tratamento de pacientes com depressão

ARTIGOS-BASE	TAU		PGx		Risco relativo IC de 95%
	Sem remissão	Com remissão	Sem remissão	Com remissão	
Tiwari <i>et al.</i> , 2022	63	3	107	20	-
Oslin <i>et al.</i> , 2022	661	126	624	130	-
Greden <i>et al.</i> , 2019	546	61	474	86	-
Thase <i>et al.</i> , 2019	384	46	292	65	-
Bradley <i>et al.</i> , 2018	141	21	103	56	-
Shan <i>et al.</i> , 2019	22	18	12	19	-
Han <i>et al.</i> , 2018	36	12	28	24	-
Pérez <i>et al.</i> , 2017	96	46	95	48	-
População estudada	1.949	333	1.735	448	1,4064 (1,2360-1,6002)

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo teste farmacogenético; IC: intervalo de confiança.

**Tabela 2.** Matriz das probabilidades de transição dos pacientes com depressão submetidos ao tratamento tradicional empírico (TAU) e ao tratamento guiado por teste farmacogenético (PGx)

Tratamento	Estado de saúde	Vivo remitente	Vivo não remitente	Morte por suicídio	Morte por outras causas
TAU	Vivo remitente	74,83%	23,30%	0,01%	1,86%
	Vivo não remitente	17,10%	81,78%	0,03%	1,08%
	Morte por suicídio	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
	Morte por outras causas	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%
PGx	Vivo remitente	88,23%	9,90%	0,01%	1,86%
	Vivo não remitente	25,80%	73,08%	0,03%	1,08%
	Morte por suicídio	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
	Morte por outras causas	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%

**Tabela 3.** Valores unitários dos custos médicos diretos e recursos médicos utilizados por pacientes remitentes e não remitentes ao longo de um ano

Recursos utilizados	Valor unitário	Vivo remitente		Vivo não remitente	
		Nº de consultas – média anual*	Custo anual	Nº de consultas – média anual*	Custo anual
Consultas gerais	R\$ 267,06/consulta	0,4	R\$ 106,82	2,8	R\$ 747,77
Consultas psiquiátricas	R\$ 267,06/consulta	5,0	R\$ 1.335,30	7,4	R\$ 1.976,24
Consultas com psicólogos	R\$ 67,97/consulta	1,6	R\$ 108,75	2,6	R\$ 176,72
Terapia	R\$ 364,09/sessão	0,2	R\$ 72,82	1,6	R\$ 582,54
Internação hospitalar	R\$ 463,92/dia	1,2	R\$ 556,70	3,4	R\$ 1.577,33
TOTAL			R\$ 2.180,40		R\$ 5.060,61

\*As médias anuais de utilização de serviços médicos foram obtidas a partir do estudo de Heerlein e colaboradores (Heerlein *et al.*, 2022).

### Custo da tecnologia avaliada

Por se tratar de uma tecnologia que avalia o material genético dos pacientes, considerou-se que custo com teste farmacogenético ocorrerá apenas uma vez durante o horizonte de tempo avaliado, independentemente de remissão ou não do paciente com depressão.

O custo da tecnologia avaliada foi estabelecido com base no preço de um teste farmacogenético comercial (R\$ 987,00).

### Custos de medicação para o paciente (perspectiva da sociedade)

Seguindo para a análise da perspectiva da sociedade, consideraram-se os custos associados ao consumo de medicamento, por ser um custo absorvido pelo paciente ou pelas operadoras de saúde que fornecem auxílio farmacêutico.

Para esse cálculo, foram considerados os oito antidepressivos com maior venda no Brasil no ano de 2018, que

representaram mais de 85% dos medicamentos utilizados, e o número de doses diárias definidas (DDD), a partir do levantamento feito por Hoefler e colaboradores em 2022 (Hoefler *et al.*, 2022), sendo eles: escitalopram, sertralina, fluoxetina, desvenlafaxina, venlafaxina, citalopram, paroxetina e duloxetina.

Adicionalmente, para definição da frequência de utilização diária de cada medicamento, foram consideradas as DDDs para a medicação de referência disponíveis no ATC/DDD Index de 2023, pela *Norwegian Institute of Public Health*, um Centro Colaborador da Organização Mundial da Saúde para Metodologia de Estatísticas sobre Medicamentos (Norwegian Institute of Public Health, 2023).

Por fim, os custos unitários desses antidepressivos foram observados de acordo ao Preço Fábrica, em uma perspectiva conservadora, com 18% de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), obtidos a partir da lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de

Medicamentos (CMED) em março de 2019 (CMED, 2019). Os custos unitários e anuais de cada medicamento estão apresentados na Tabela 4.

### Análise de sensibilidade

Nas avaliações econômicas desenvolvidas para tomada de decisão quanto à incorporação de uma nova tecnologia, a quantificação das incertezas associadas aos resultados é crucial, assim como a identificação das variáveis cuja incerteza tem maior impacto sobre os resultados. Para o desfecho de remissão, realizaram-se tanto uma análise de sensibilidade univariada quanto uma análise de sensibilidade probabilística.

Para avaliar a robustez do modelo, na análise de sensibilidade univariada, os parâmetros críticos foram ajustados a partir de seus valores no cenário-base para os valores-limite, considerando uma variação de 20%. Essa taxa de variação foi aplicada em todos os parâmetros, com exceção do horizonte de tempo (Tabela 5).

**Tabela 4.** Custos unitários e anuais dos medicamentos selecionados para esse estudo

Medicamentos	Frequência (por dia)	Valor unitário (por comprimido)	Custo anual
Fluoxetina	1	R\$ 8,84	R\$ 427,07
Paroxetina	1	R\$ 4,56	R\$ 135,60
Duloxetina	2	R\$ 15,42	R\$ 769,71
Sertralina	1	R\$ 3,52	R\$ 243,77
Citalopram	1	R\$ 9,43	R\$ 288,55
Escitalopram	1	R\$ 9,41	R\$ 931,11
Desvenlafaxina	1	R\$ 4,97	R\$ 160,12
Venlafaxina	3	R\$ 10,57	R\$ 981,19
<b>Custo médio anual</b>	–	–	<b>R\$ 3.937,10</b>

**Tabela 5.** Variáveis para a análise de sensibilidade univariada

	Cenário-base	Limite inferior	Limite superior
Custo do teste farmacogenético	R\$ 987,00	R\$ 789,60	R\$ 1.184,40
Custos médicos diretos anuais – não remetentes	R\$ 5.060,61	R\$ 4.048,49	R\$ 6.072,73
Custos médicos diretos anuais – remetentes	R\$ 2.180,40	R\$ 1.744,32	R\$ 2.616,48
Horizonte de tempo – anos	10	5	10
Probabilidade de morte por outras causas – não remetente	1,86%	1,49%	2,23%
Probabilidade de morte por outras causas – remetente	1,08%	0,87%	1,30%
Probabilidade de morte por suicídio – não remetente	0,03%	0,03%	0,04%
Probabilidade de morte por suicídio – remetente	0,01%	0,01%	0,01%
Utility – não remetentes	0,55	0,44	0,66
Utility – remetentes	0,83	0,66	1,00
Taxa de desconto anual	5%	0%	10%
Taxa de recaída – PGx	9,90%	7,92%	11,88%
Taxa de recaída – TAU	23,30%	18,64%	27,96%
Taxa de remissão – PGx	25,80%	20,64%	30,96%
Taxa de remissão – TAU	17,10%	13,68%	20,52%

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo resultado do teste farmacogenético.

Na análise de sensibilidade probabilística, empregou-se o Método de Monte Carlo com 1.000 iterações. Para os parâmetros de custos, foi aplicada a distribuição Gama e, para os parâmetros de taxas, de *utility* e de probabilidades, a distribuição Beta.

## Resultados

O modelo utilizado para a análise de custo-utilidade considerou que 100% das pessoas com depressão realizarão o teste no primeiro ano. De acordo com o modelo, ao final de 10 anos, a proporção de pacientes saudáveis é de 60,99%, enquanto na ausência do teste, mediante tratamento empírico tradicional, a proporção é de 36,35% (Tabela 6).

Os resultados de custo-utilidade do uso de tratamento guiado por teste farmacogenético na população com depressão sob a perspectiva da Saúde Suplementar podem ser observados na Tabela 7. O uso do teste farmacogenético como guia do tratamento demonstrou gerar economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 QALY em 10 anos. Portanto, o resultado seria *cost-saving* a favor do uso do teste farmacogenético, com economia de -R\$ 8.776,78 por QALY salvo. O modelo construído baseou-se em um

horizonte temporal de 10 anos, mas, a partir do sétimo ano, a tecnologia já se torna *cost-saving*.

Os resultados obtidos a partir da análise de sensibilidade univariada mostraram que, mesmo que os parâmetros considerados neste modelo variem, o uso do teste farmacogenético como guia do tratamento da depressão é uma alternativa viável economicamente. Apenas um dos parâmetros considerados (horizonte de tempo) resultou em cenários que não seriam *cost-saving* quando variado. Ao considerar um horizonte de tempo de cinco anos, observou-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) média de R\$ 5.326,02 por QALY salvo (o custo incremental por paciente seria de R\$ 933,15, com um aumento de 0,18 QALY).

Como demonstrado pelo diagrama de tornado da Figura 2, os parâmetros que tiveram maior impacto na RCEI foram *utility* – remetentes, horizonte de tempo, *utility* – não remetentes e custos médicos diretos – não remetentes.

Os resultados da análise sensibilidade probabilística foram apresentados na forma de um plano de custo-efetividade incremental, com dados apresentados em um gráfico de dispersão, cujo objetivo foi mostrar a distribuição dos custos e benefícios incrementais sob um cenário de incerteza (Figura 3).

**Tabela 6.** Distribuição da população-alvo entre os estados de saúde propostos neste estudo ao longo do horizonte temporal adotado (10 anos)

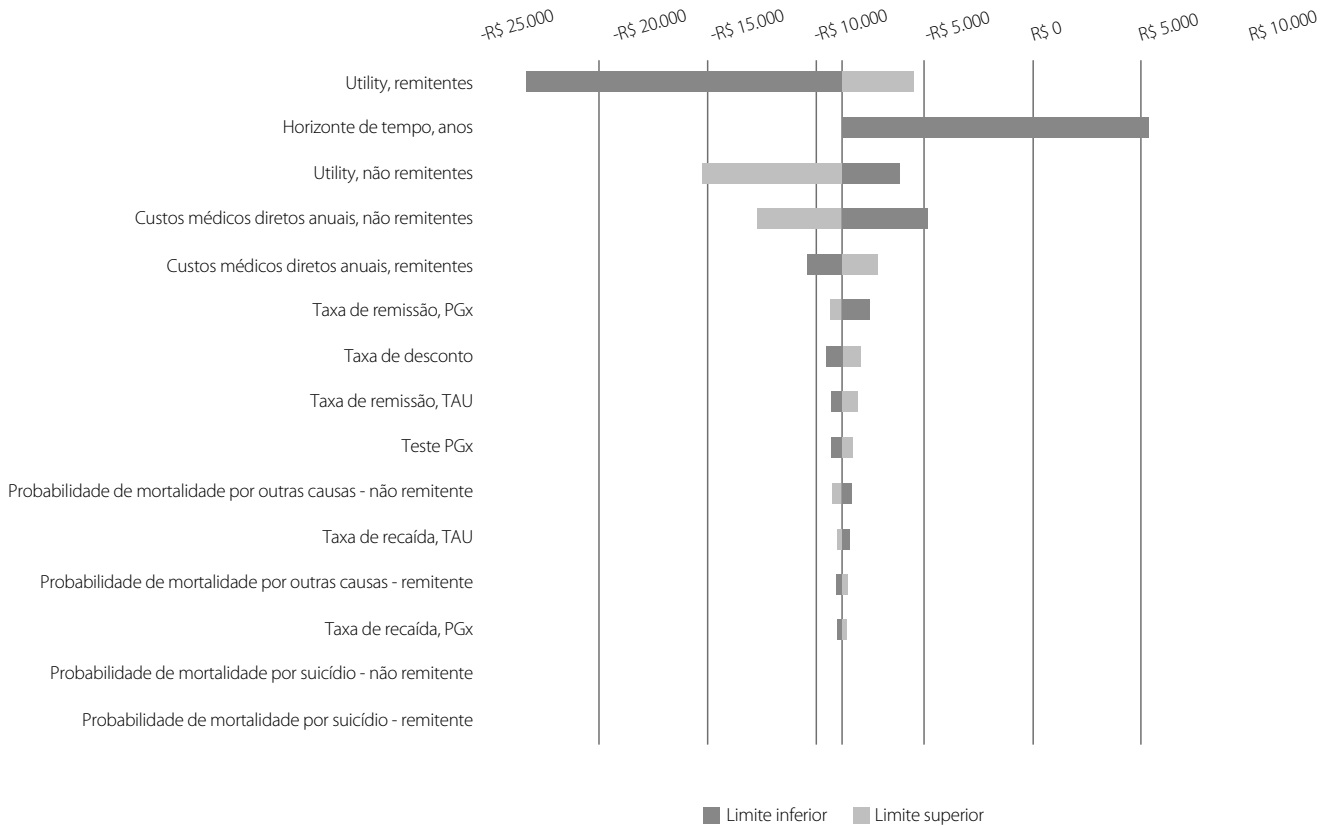
Ciclo	TAU				PGx			
	Vivo remittente	Vivo não remittente	Morte por suicídio	Morte por outras causas	Vivo remittente	Vivo não remittente	Morte por suicídio	Morte por outras causas
0	0,00%	100%	0,00%	0,00%	0,00%	100,00%	0,00%	0,00%
1	17,10%	81,78%	0,03%	1,08%	25,80%	73,08%	0,03%	1,08%
2	26,87%	70,87%	0,07%	2,29%	41,62%	55,96%	0,06%	2,35%
3	32,16%	64,20%	0,09%	3,55%	51,16%	45,02%	0,09%	3,73%
4	35,04%	60,00%	0,12%	4,85%	56,75%	37,97%	0,11%	5,17%
5	36,48%	57,23%	0,14%	6,15%	59,87%	33,37%	0,13%	6,64%
6	37,09%	55,30%	0,17%	7,44%	61,43%	30,31%	0,14%	8,12%
7	37,21%	53,87%	0,19%	8,73%	62,02%	28,23%	0,16%	9,59%
8	37,05%	52,73%	0,21%	10,01%	62,00%	26,77%	0,18%	11,05%
9	36,74%	51,75%	0,23%	11,27%	61,61%	25,71%	0,19%	12,49%
10	36,35%	50,89%	0,25%	12,51%	60,99%	24,89%	0,21%	13,91%

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo teste farmacogenético.

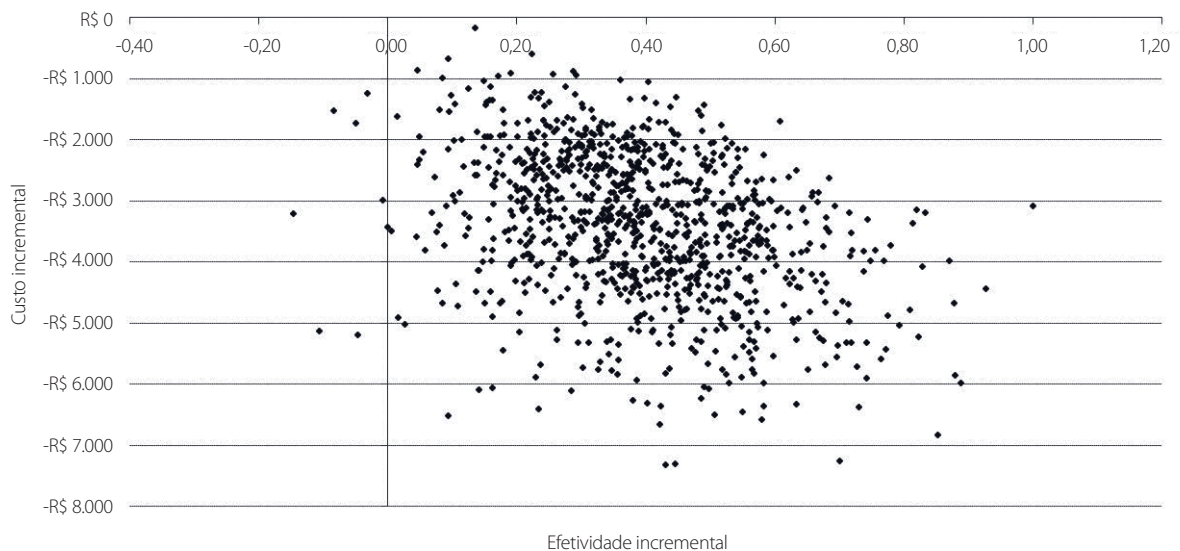
**Tabela 7.** Resultados de custos e efetividade entre as estratégias de tratamento para depressão sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde

	Tratamento PGx	Tratamento TAU	Incremental
Custo	R\$ 26.627,86	R\$ 30.067,83	-R\$ 3.439,97
Efetividade (QALY)	5,0496	4,6577	0,3919
RCEI			- R\$ 8.776,78

TAU: tratamento empírico tradicional; PGx: tratamento guiado pelo resultado do teste farmacogenético; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.



**Figura 2.** Diagrama de Tornado (análise de sensibilidade univariada).



**Figura 3.** Plano de custo-efetividade incremental (análise de sensibilidade probabilística).

A evidência obtida por meio dessa análise mostrou que a estratégia de utilização do teste farmacogenético para guiar o tratamento de depressão é dominante, já que 99,2% das simulações ficaram dispostas no quadrante IV, apontando para uma solução que gera menos custos e apresenta maior

eficácia. Apenas 0,8% das simulações indicaram uma estratégia com menor custo e menor efetividade (quadrante III).

O cenário com a utilização do PGx tornou-se ainda mais favorável na perspectiva da sociedade, na qual também foram considerados os gastos dos pacientes com

medicamentos. Nesse cenário, o custo total descontado por paciente no horizonte de tempo de 10 anos com a utilização do teste de PGx seria de R\$ 40.103,23, com QALYs descontados de 5,05, enquanto o custo com o tratamento TAU seria de R\$ 49.484,72, com QALYs descontados de 4,66. Dessa forma, o uso do teste de PGx levaria a uma redução de custo médio de -R\$ 9.381,49 por paciente e a um aumento de 0,39 no QALYs. Portanto, mediante a perspectiva da sociedade, o custo agregado para melhora de 1 QALY por meio da utilização de teste farmacogenético é de -R\$ 23.936,05.

## Discussão

A partir do desenvolvimento de uma análise de custo-utilidade baseada em um modelo de Markov, o presente estudo mostrou que a utilização de teste farmacogenético para guiar o tratamento de depressão traz economia e benefícios na qualidade de vida. A utilização do teste resultou em economia de -R\$ 3.439,97 por paciente e aumento de 0,39 no valor de QALY, totalizando uma economia de -R\$ 8.776,78 por QALY salvo no horizonte temporal de 10 anos.

A utilização de testes farmacogenéticos como guia na escolha do tratamento medicamentoso para diversas doenças tem crescido significativamente, suscitando questões regulatórias e iniciativas para a padronização de sua aplicação. O FDA (*Food and Drug Administration*) mantém uma tabela que lista os biomarcadores farmacogenéticos incorporados nas informações dos medicamentos aprovados pela agência. A rotulagem desses medicamentos pode conter dados relacionados aos perfis genotípicos, como variabilidade na resposta clínica, risco de reações adversas, dosagens específicas, mecanismos de ação e polimorfismos genéticos relacionados à metabolização e à sinalização dos fármacos. O FDA pede que os fabricantes forneçam alertas relacionados aos dados genéticos dos pacientes para quarenta medicamentos psiquiátricos e seus genes afetados. A perspectiva é de que esses avisos, eventualmente, incluam orientações para decisões baseadas nas informações geradas pelos biomarcadores farmacogenéticos (Bousman *et al.*, 2021; FDA, 2023). Outra iniciativa é o programa *The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos, que desenvolveu diretrizes sobre interações gene-fármacos, com o objetivo de auxiliar os médicos na aplicação de testes farmacogenéticos para otimizar a terapia medicamentosa (Bousman *et al.*, 2021). Atualmente, existem diretrizes para vinte e seis interações gene-fármacos (CPIC, 2023). Além disso, o *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) (DPWG, 2013) e a *International Society of Psychiatric Genetics* (ISPG) (ISPG, 2023) também publicam regularmente diretrizes e informações sobre possíveis interações entre genes e fármacos, especialmente voltadas para a psiquiatria.

Diversos estudos já ressaltaram os benefícios clínicos da aplicação de testes farmacogenéticos como guia na seleção

do tratamento medicamentoso para pacientes com depressão (Bousman *et al.*, 2019; Ielmini *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2022; Brown *et al.*, 2021; Rosenblat *et al.*, 2018). Esses estudos analisaram desfechos cruciais, incluindo taxas de resposta, remissão e incidência de eventos adversos. Para o escopo do presente estudo de análise econômica, a métrica adotada foi a taxa de remissão da população submetida a tratamento medicamentoso, seja por meio do tradicional método empírico ou do tratamento orientado pelo teste farmacogenético. Na revisão sistemática da literatura conduzida em dezembro de 2022 pelos autores deste trabalho, foram identificados 17 estudos que abordaram a taxa de remissão como desfecho da utilização de teste farmacogenético para escolha do tratamento medicamentoso. Contudo, apenas oito desses estudos foram considerados para o cálculo das taxas utilizadas nesta avaliação econômica, por serem ensaios clínicos randomizados, proporcionando, assim, maior qualidade da evidência.

Mediante esse cenário, observa-se que o benefício clínico da aplicação de testes farmacogenéticos como orientadores na seleção do tratamento medicamentoso para pacientes com depressão está solidamente estabelecido na literatura. Entretanto, estudos que apontem o impacto financeiro da implementação dessa tecnologia ainda são escassos.

Entre esses estudos, está o trabalho realizado por Tanner e colaboradores (2020), no qual se evidenciou que, no contexto do sistema de saúde público do Canadá, a aplicação de testes farmacogenéticos para guiar o tratamento de pacientes com depressão foi economicamente vantajosa. De acordo com esse estudo, a implementação do teste farmacogenético gerou economia de \$14.454,00 para cada QALY ganho (RCEI = -\$14.454,00/QALY) ao longo de um período de cinco anos (Tanner *et al.*, 2020a). Outra pesquisa realizada no Canadá em 2023 corroborou esse cenário, destacando o teste farmacogenético como estratégia dominante, resultando em economia de \$ 4.926,00 por paciente, além de aumento de 0,381 no valor do QALYs ao longo de 20 anos (Ghanbarian *et al.*, 2023). Estudos semelhantes foram conduzidos em outros países, como Itália (Carta *et al.*, 2022) e Estados Unidos (Hornberger *et al.*, 2015; Groessl *et al.*, 2018; Najafzadeh *et al.*, 2017). Esses achados reforçam os resultados do presente estudo, indicando a utilização de teste farmacogenético como sendo uma estratégia custo-efetiva, particularmente em casos de depressão moderada a severa e/ou resistente ao tratamento. Assim, apesar das variações geográficas e sociais entre os países citados acima, a literatura indica que a implementação de testes farmacogenéticos emerge como estratégia preponderante, quando comparada ao tratamento empírico convencional.

Apesar de esses estudos apontarem para a utilização do teste farmacogenético para guiar o tratamento de pacientes com depressão como custo-efetiva, seu impacto no sistema

de saúde brasileiro ainda não havia sido avaliado. Portanto, este estudo representa a primeira análise econômica do uso de testes farmacogenéticos para pacientes com depressão no Brasil.

No presente estudo, evidenciou-se que a implementação dessa estratégia leva a um incremento na taxa de remissão em pacientes com depressão. Tal aumento não apenas se traduz em um acréscimo nos QALYs, mas também resulta na diminuição dos custos diretos relacionados à utilização de serviços médicos. Nesse cenário, os pacientes reduziram a necessidade de consumo de recursos, com redução de custos assistenciais para os planos de saúde, já que precisariam de menos consultas, sessões de terapia e internações.

Com relação aos resultados das análises de sensibilidade, o presente modelo de avaliação econômica pode ser considerado robusto, uma vez que 99,2% das simulações realizadas indicaram que a estratégia de utilização dos testes farmacogenéticos para guiar tratamento de depressão é dominante, com maior efetividade e custos menores, quando comparada ao método tradicional.

Um estudo publicado em 2023 ressaltou o impacto econômico gerado pela depressão no Brasil. A pesquisa examinou os gastos ligados à depressão, considerando como parâmetros os custos hospitalares e os custos gerados pelo absenteísmo relacionado à depressão. Os gastos hospitalares foram obtidos por meio do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) e do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA/SUS). Paralelamente, os custos relacionados ao absenteísmo foram extraídos da base de dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS). A análise conjunta revelou um custo total considerável, atingindo R\$ 365.651.822,31 em 2018 (Mercedes *et al.*, 2023). Esse dado destaca a necessidade urgente de estratégias eficazes para abordar e mitigar os impactos econômicos associados à depressão em nível nacional, e a utilização de testes farmacogenéticos para guiar a escolha do tratamento medicamentoso de pacientes com depressão poderia ser uma dessas estratégias.

Além da análise de custo-utilidade realizada sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde, foi realizado, adicionalmente, o cálculo a partir da perspectiva da sociedade, na qual foram incluídos gastos com medicamentos. Nesse caso, o cenário com a utilização do PGx se tornou ainda mais favorável, uma vez que o uso do teste farmacogenético levaria a uma redução de um custo médio de -R\$ 9.381,49 por paciente ao longo do horizonte temporal, com aumento de 0,39 QALYs. Portanto, nessa perspectiva, o custo evitado para cada QALY ganho por meio da utilização de teste farmacogenético é de -R\$ 23.936,05 em 10 anos.

Neste estudo, optou-se por adotar uma abordagem mais cautelosa na estimativa de custos. Adicionalmente, os gastos relacionados a medicamentos para o tratamento da

depressão não foram considerados, uma vez que atualmente eles não são reembolsados pelas operadoras de saúde. Dada a constatação favorável da aplicação do teste farmacogenético na orientação do tratamento da depressão, mesmo sem incorporar os custos dos medicamentos e adotando uma perspectiva conservadora, os resultados poderiam ser ainda mais favoráveis se fosse considerado um cenário no qual as operadoras reembolsassem parcial ou integralmente os custos dos medicamentos para o tratamento da depressão.

Apesar da adoção de uma posição mais conservadora nos custos estimados, algumas limitações devem ser consideradas durante a análise dos resultados obtidos por este estudo. Embora a ocorrência de reações adversas seja comum em pacientes com depressão submetidos a tratamentos medicamentosos, os custos relacionados ao atendimento desses casos não foram considerados. Isso se deve ao fato de que eventos adversos graves, que resultariam em despesas significativas no âmbito da Saúde Suplementar, são menos frequentes. Os efeitos adversos mais observados são dor de cabeça, sonolência, ansiedade e desconforto abdominal (Han *et al.*, 2018). Outra limitação a ser destacada neste estudo é a ausência de inclusão dos custos médicos indiretos. Por fim, a escassez de dados presentes na literatura impediu a estratificação da população-alvo conforme sexo biológico ou idade, variáveis que poderiam influenciar nas probabilidades de transição e, conseqüentemente, no resultado final da análise.

## Conclusão

A aplicação de um teste farmacogenético no processo de decisão para tratamentos de depressão demonstrou ser uma abordagem custo-efetiva. Esse resultado é evidenciado pelo aumento significativo nos anos de vida ajustados pela qualidade, bem como pela redução substancial nos custos médicos diretos, em comparação com o tratamento empírico tradicional. Essa descoberta alinha-se com as tendências atuais na literatura médica, que apontam para a personalização do tratamento como um caminho promissor na saúde mental. As implicações práticas desses achados sugerem uma reavaliação dos protocolos de tratamento para depressão, potencialmente incorporando testes farmacogenéticos como um padrão de cuidado.

## Agradecimentos

A Daniel Tavares Malheiro, pelo apoio técnico fornecido durante a construção da análise aqui realizada.

## Referências

American Psychological Association (APA). 2019. Available from: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>. Accessed on: Sep 5, 2023.

- Bonadiman CSC, Malta DC, de Azeredo Passos VM, Naghavi M, Melo APS. Depressive disorders in Brazil: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *Popul Health Metr.* 2020;18(Suppl 1):6.
- Bousman CA, Arandjelovic K, Mancuso SG, Eyre HA, Dunlop BW. Pharmacogenetic tests and depressive symptom remission: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacogenomics.* 2019;20(1):37-47.
- Bousman CA, Bengesser SA, Aitchison KJ, Amare AT, Aschauer H, Baune BT, et al. Review and Consensus on Pharmacogenomic Testing in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry.* 2021;54(1):5-17.
- Bradley P, Shiekh M, Mehra V, Vrbicky K, Layle S, Olson MC, et al. Improved efficacy with targeted pharmacogenetic-guided treatment of patients with depression and anxiety: A randomized clinical trial demonstrating clinical utility. *J Psychiatr Res.* 2018;96:100-7.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brown LC, Stanton JD, Bharthi K, Maruf AA, Müller DJ, Bousman CA. Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1303-17.
- Brown L, Li J, Katel N, Yu K, Fatourou E, Himmler B, et al. Pharmacogenetic Testing in an Academic Psychiatric Clinic: A Retrospective Chart Review. *J Pers Med.* 2021;11(9):896.
- Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de preços de medicamentos. 2019. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Accessed on: Jul 31, 2023.
- Carta A, Del Zompo M, Meloni A, Mola F, Paribello P, Pinna F, et al. Cost-Utility Analysis of Pharmacogenetic Testing Based on CYP2C19 or CYP2D6 in Major Depressive Disorder: Assessing the Drivers of Different Cost-Effectiveness Levels from an Italian Societal Perspective. *Clin Drug Investig.* 2022;42(9):733-46.
- Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Guidelines. 2023. Available from: <https://cpicpgx.org/guidelines/>. Accessed on: Jul 3, 2023.
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021;398(10312):1700-12.
- DPWG, Royal Dutch Pharmacists' Association. DPWG: Dutch Pharmacogenetics Working Group. 2013.
- Food and Drug Administration (FDA). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>. Accessed on: Jul 3, 2023.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-858.
- Ghanbarian S, Wong GWK, Bunka M, Edwards L, Cressman S, Conte T, et al. Cost-effectiveness of pharmacogenomic-guided treatment for major depression. *CMAJ.* 2023;195(44):E1499-508.
- Greden JF, Parikh SV, Rothschild AJ, Thase ME, Dunlop BW, DeBattista C, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: A large, patient- and rater-blinded, randomized, controlled study. *J Psychiatr Res.* 2019;111:59-67.
- Groessl EJ, Tally SR, Hillery N, Maciel A, Garces JA. Cost-Effectiveness of a Pharmacogenetic Test to Guide Treatment for Major Depressive Disorder. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(8):726-34.
- Han C, Wang SM, Bahk WM, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. A Pharmacogenomic-based Antidepressant Treatment for Patients with Major Depressive Disorder: Results from an 8-week, Randomized, Single-blinded Clinical Trial. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2018;16(4):469-80.
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Healthcare resource utilization. *J Affect Disord.* 2022;298(Pt A):442-50.
- Hockenberry JM, Joski P, Yarbrough C, Druss BG. Trends in Treatment and Spending for Patients Receiving Outpatient Treatment of Depression in the United States, 1998-2015. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(8):810-7.
- Hoefler R, Galvão TF, Ribeiro-Vaz I, Silva MT. Trends in Brazilian market of antidepressants: A five-year dataset analysis. *Front Pharmacol.* 2022;13:893891.
- Hornberger J, Li Q, Quinn B. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for treatment-resistant major depressive disorder patients. *Am J Manag Care.* 2015;21(6):e357-65.
- Ielmini M, Caselli I, Critelli F, Mattia M, Bellini A, Callegari C. Efficacy and tolerability of therapies set under pharmacogenetic tools suggestions: A systematic review with meta-analysis about mood disorders. *Psychiatry Res.* 2022;311:114482.
- International Society of Psychiatric Genetics (ISPG). Welcome to the International Society of Psychiatric Genetics. 2023.
- Kirchheiner J, Seeringer A. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1770(3):489-94.
- May GB, de Souza BR, Gueuvoghlian-Silva BY, Dos Reis EC, Mostardeiro SR, Boabaid May PP, et al. Distribution of pharmacogene allele and phenotype frequencies in Brazilian psychiatric patients. *Pharmacogenomics.* 2023;24(14):747-60.
- Mercedes BPDC, Nunes da Silva E, Carregaro RL, Miaso AI. Economic burden of depression in Brazil: a cost-of-illness study based on productivity losses and healthcare costs between 2010 to 2018. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(2):181-9.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtjar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv.* 2014;65(8):977-87.
- Najafzadeh M, Garces JA, Maciel A. Economic Evaluation of Implementing a Novel Pharmacogenomic Test (IDgenetix®) to Guide Treatment of Patients with Depression and/or Anxiety. *Pharmacoeconomics.* 2017;35(12):1297-310.
- Norwegian Institute of Public Health (NIPH). 2023. ATC/DDD Index 2023. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/). Accessed on: Sep 20, 2023.
- Oslin DW, Lynch KG, Shih MC, Ingram EP, Wray LO, Chapman SR, et al. Effect of Pharmacogenomic Testing for Drug-Gene Interactions on Medication Selection and Remission of Symptoms in Major Depressive Disorder: The PRIME Care Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;328(2):151-61.
- Pérez V, Salavert A, Espadaler J, Tuson M, Saiz-Ruiz J, Sáez-Navarro C, et al. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. *MC Psychiatry.* 2017;17(1):250.
- Perlis RH, Mehta R, Edwards AM, Tiwari A, Imbens GW. Pharmacogenetic testing among patients with mood and anxiety disorders is associated with decreased utilization and cost: A propensity-score matched study. *Depress Anxiety.* 2018;35(10):946-52.
- Rosenblat JD, Lee Y, McIntyre RS. The effect of pharmacogenomic testing on response and remission rates in the acute treatment of major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2018;241:484-91.

- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):1905-17.
- Shan X, Zhao W, Qiu Y, Wu H, Chen J, Fang Y, et al. Preliminary Clinical Investigation of Combinatorial Pharmacogenomic Testing for the Optimized Treatment of Depression: A Randomized Single-Blind Study. *Front Neurosci*. 2019;13:960.
- Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;19(2):pyv076.
- Skokou M, Karamperis K, Koufaki MI, Tsermpini EE, Pandi MT, Siamoglou S, et al. Clinical implementation of preemptive pharmacogenomics in psychiatry. *EBioMedicine*. 2024;101:105009.
- Suarez-Kurtz G, Almeida CW, Chapchap E, Schramm MT, Ikoma-Coltutato MRV, Lins MM, et al. Pharmacogenetic testing for thiopurine drugs in Brazilian acute lymphoblastic leukemia patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100214.
- Suarez-Kurtz G, Kovaleski G, Elias AB, Motta V, Wolch K, Emerenciano M, et al. Implementation of a pharmacogenomic program in a Brazilian public institution. *Pharmacogenomics*. 2020;21(8):549-57.
- Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet*. 2023;401(10374):347-56.
- Tanner JA, Davies PE, Overall CC, Grima D, Nam J, Dechairo BM. Cost-effectiveness of combinatorial pharmacogenomic testing for depression from the Canadian public payer perspective. *Pharmacogenomics*. 2020a;21(8):521-31.
- Tanner JA, Hensel J, Davies PE, Brown LC, Dechairo BM, Mulsant BH. Economic Burden of Depression and Associated Resource Use in Manitoba, Canada. *Can J Psychiatry*. 2020b;65(5):338-46.
- Thase ME, Parikh SV, Rothschild AJ, Dunlop BW, DeBattista C, Conway CR, et al. Impact of Pharmacogenomics on Clinical Outcomes for Patients Taking Medications with Gene-Drug Interactions in a Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(6):19m12910.
- Tiwari AK, Zai CC, Altar CA, Tanner JA, Davies PE, Traxler P, et al. Clinical utility of combinatorial pharmacogenomic testing in depression: A Canadian patient- and rater-blinded, randomized, controlled trial. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):101.
- Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Davis L, Nierenberg AA, Gaynes BN, et al. Predictors of attrition during initial (citalopram) treatment for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2007;164(8):1189-97.
- Wong ST, Manca D, Barber D, Morkem R, Khan S, Kotecha J, et al. The diagnosis of depression and its treatment in Canadian primary care practices: an epidemiological study. *CMAJ Open*. 2014;2(4):E337-42.