

Experiências de um Programa de Extensão: Conscientização da População Sobre a Importância e Utilização da Farmacogenética

Experiences From an Extension Program: Awareness of the Population About the Importance and Use of Pharmacogenetics

RESUMO

A expressão “farmacogenética” indica a existência de variações na sequência de DNA que podem influenciar a maneira como o corpo responde aos medicamentos, tanto em relação à eficácia terapêutica quanto à ocorrência de reações adversas aos medicamentos. Apesar de muito bem estabelecida e aplicada internacionalmente, o uso da farmacogenética ainda não é uma realidade no Brasil, especialmente no SUS. O objetivo geral desse trabalho foi produzir uma cartilha informativa sobre farmacogenética e aplicar essa cartilha para a população frequentadora do campus da USP de Ribeirão Preto, e fornecer de forma gratuita aos participantes um exame genético com a determinação dos alelos *₂ e *₃ da enzima CYP_{2C9}, tema da cartilha. O presente projeto de extensão foi feito em paralelo a uma pesquisa clínica cujos resultados serão submetidos para revistas científicas e não serão reproduzidos aqui. Os participantes receberam informações gerais sobre farmacogenética de forma oral, em seguida leram a cartilha e a avaliaram através de um questionário. Esse estudo mostrou que, com o uso de materiais e método simples, é possível trazer a farmacogenética até mesmo para leigos, e isto pode ser uma importante abordagem para estimular o uso dessas informações por profissionais da saúde.

Palavras-chave: Citocromo P-450 CYP_{2C9}. Farmacogenética. Efeitos Colaterais. Reações Adversas Relacionadas a Medicamentos.

ABSTRACT

The term "pharmacogenetics" indicates the existence of variations in the DNA sequence that may influence the way our body responds to drugs, both in terms of therapeutic efficacy and the occurrence of adverse drug reactions. Although very well established and applied internationally, the use of pharmacogenetics is not yet a reality in Brazil, especially in SUS. The general objective of this work was to produce an

JORDANA CARVALHAES
DE MORAES,
RICCARDO LACCHINI

Universidade de São Paulo.
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto/SP, Brasil.

informative pamphlet on pharmacogenetics and apply this pamphlet to the population attending the USP campus in Ribeirão Preto, and to provide freely to patients a genetic test determining *2 and *3 alleles for CYP2C9 enzyme, which is the subject of the pamphlet. The present extension project was done in parallel to a clinical research whose data will be submitted to scientific journals and will not be reproduced here. Participants received general information on pharmacogenetics orally, then read the pamphlet and evaluated it through a questionnaire. This study showed that with the use of simple materials and method, it is possible to bring pharmacogenetics to lay people, and this may be an important approach to stimulate the use of this information by health professionals.

Keywords: Cytochrome P-450 CYP2C9. Pharmacogenetics. Drug-Related Side Effects. Adverse Reactions.

INTRODUÇÃO

Reações adversas aos medicamentos (RAMs) e a farmacogenética

Estima-se que as chamadas Reações Adversas a Medicamentos (RAMs), que estão entre a 4ª e a 6ª maiores causas de mortalidade nos EUA, resultem em um percentual de internações hospitalares em torno ou acima de 10% em diversos países e levem a um gasto de 15% a 20% do orçamento de hospitais para lidar com as complicações decorrentes do uso de medicamentos [1]. Toda RAM é uma resposta prejudicial, não intencional e resultado do uso de uma dose terapêutica de qualquer medicamento.

As consequências decorrentes de tratamentos ineficazes ou de internações por intoxicações farmacológicas são enormes e aumentam a cada ano, resultando em um cenário preocupante em termos de saúde pública; cenário esse que poderia ser evitado se a prática da “tentativa e erro” usada na clínica fosse otimizada. Esses dados mostram a grande importância da personalização e racionalização no uso dos medicamentos tanto para pacientes quanto para os profissionais de saúde, bem como para a indústria farmacêutica [2].

A expressão “farmacogenética” indica a existência de variações na sequência de DNA que podem influenciar a maneira como o corpo responde aos medicamentos. Genes são porções de DNA cuja composição é uma sequência complexa de nucleotídeos, e que contém a informação necessária para a codificação de uma ou mais proteínas. Variações nessas sequências ocorrem na população geral de forma estável e podem ser considerado como polimorfismos genéticos caso se apresentem com frequência de pelo menos 1% da população e não sejam capazes de, unicamente, causar alguma doença genética [3]. Existem evidências muito claras resumidas em revisões [2;3] que sugerem que Single Nucleotide Polymorphisms - Substituições de Base Única de Nucleotídeos (SNPs) em genes que codificam enzimas metabolizadoras de medicamentos podem determinar tanto a eficácia quanto a toxicidade dos fármacos.

O gene-alvo dessa iniciativa, o CYP2C9

O metabolismo de substâncias no organismo humano ocorre majoritariamente através do sistema hepático do citocromo P₄₅₀ (CYP), o qual consiste em uma superfamília de enzimas relacionadas à metabolização de drogas. Inúmeros são os fatores de variação interindividual nas enzimas P₄₅₀, o que pode gerar diferentes desdobramentos terapêuticos; dentre esses fatores, podemos incluir os polimorfismos genéticos [4].

Das enzimas hepáticas do citocromo P₄₅₀, a CYP_{2C9} é uma das mais importantes, responsável pela metabolização de fármacos como: alguns Antiinflamatórios Não Esteroidais (AINEs) como Aspirina e Diclofenaco, Losartan, Fenitoína, Tolbutamida, Varfarina, entre outros [5]. O gene que codifica esta enzima (CYP_{2C9}) possui diversos polimorfismos genéticos importantes, sendo que atualmente já foram descritos mais de 50 SNPs localizados nas regiões regulatórias e codificadoras que produzem alterações tanto *in vitro* e/ou *in vivo*.

Dessa maneira, polimorfismos genéticos envolvendo as enzimas do citocromo P₄₅₀ podem alterar o perfil metabólico de cada indivíduo, gerando os seguintes fenótipos: metabolizadores lentos (indivíduos com diminuição ou ausência da enzima metabolizadora), intermediários (indivíduos com metabolismo mais lento que o normal, mas ainda assim presente), extensivos (indivíduos com metabolismo regular – corresponde à maioria da população), e ultrarrápidos (indivíduos com aumento na produção da enzima metabolizadora) [4].

Dentre os alelos mais comuns da enzima CYP_{2C9} estão o CYP_{2C9}*₂ e CYP_{2C9}*₃, principais responsáveis por levar à diminuição da atividade dessa enzima, gerando o fenótipo de metabolizador lento (homozigoto) ou intermediário (heterozigoto). Estudo *in vitro* [6] envolvendo cultura de células geneticamente modificadas com variantes da enzima CYP_{2C9} de origem humana demonstrou que a presença desses alelos leva a uma diminuição entre 20% a 96% da atividade enzimática. Além disso, são cada vez mais crescentes as evidências que apontam um aumento significativo na chance de ocorrência de eventos adversos em indivíduos portadores dos alelos *₂ ou *₃, como eventos hemorrágicos com o uso da Varfarina [7], confirmando a funcionalidade e implicação clínica relevante dos alelos *₂ e *₃.

Diferenças nas distribuições desses alelos variantes da CYP_{2C9} têm sido constantemente descritas nas populações europeias, asiáticas e africanas. O Brasil, devido a mais de 500 anos de uma extensiva e intensiva mistura étnica, é considerado detentor de uma das populações mais heterogêneas do mundo. A análise de distribuição global sugere que as variantes CYP_{2C9}*₂ e CYP_{2C9}*₃ são mais frequentemente encontradas em populações europeias, cuja distribuição se assemelha a brasileira de acordo a literatura [8;9].

Embora a farmacogenética no Brasil ainda não seja aplicada no contexto do Sistema Único de Saúde, se for difundida sua viabilidade e importância, seu impacto sobre tratamentos farmacológicos será grande e de longo alcance. Cabe ressaltar aqui que na sociedade norte-americana e no continente europeu isso já é realidade há alguns anos [10;11], com a preconização da genotipagem dos alelos *₂ e *₃ em pacientes antes do início da terapia de diversos fármacos - como Varfarina, Abacavir e Tamoxifeno – medicações comumente usadas pela população.

O processo de educar o paciente sobre suas características individuais

Informações técnicas são usualmente de difícil compreensão pelo paciente, e até mesmo para os profissionais que o tratam. No entanto, há tempos já sabemos sobre a importância da relação clínica de confiança, vínculo e empoderamento na adesão terapêutica, relação essa que depende do profissional de saúde e pesa tanto quanto as características pessoais do próprio paciente para o seguimento, adesão e sucesso do tratamento [12].

Peça chave na promoção da saúde desde a Carta de Ottawa em 1986, o empoderamento (termo derivado do inglês “empowerment”) pode ser entendido como processo de capacitação dos indivíduos e comunidades para assumirem maior controle sobre os fatores individuais, socioeconômicos e ambientais que afetam a saúde [13]. Dentre os fatores individuais, podemos inferir que estão às informações genéticas e o direito a obtenção e uso dessas.

Para Paulo Freire [14] uma pessoa empoderada é aquela que realiza, por si mesma, as mudanças e ações que a levam a evoluir e se fortalecer. É sinônimo de conquista, avanço e superação por parte daquele que se empodera. No contexto da filosofia da educação, o empoderamento consiste em uma transformação cultural de uma medicina humanitária em que ganha espaço a cooperação em detrimento da competição individual pelo poder.

Além disso, o empoderamento gera nos profissionais um pensamento crítico de reorganização, uma vez que atentos à autonomia e características de cada paciente, cabe agora o questionamento aos níveis de governança sobre normas e protocolos normatizados e despersonalizados, contribuindo assim para se repensar também as políticas de saúde.

Dada a real possibilidade e as poderosas implicações do crescimento do uso de informações genéticas, é preciso educar a população de uma maneira geral, que, além de carecer de noções básicas de genética e farmacologia, ainda precisa atentar-se para os aspectos éticos, familiares, sociais, legais e financeiros que essas informações afetam [15].

Uma ferramenta on-line desenvolvida por Berlin e colaboradores [15] buscou ensinar noções básicas de farmacogenética para jovens do ensino médio da Califórnia nos EUA. Após a exposição ao “DNA twist” por 1 hora, 90% dos jovens acharam o conteúdo do site muito compreensível, o que foi confirmado pelo acerto de 80% das questões de um teste de conhecimentos sobre o assunto posteriormente aplicado. Além disso, mais da metade da amostra demonstrou interesse por aprender farmacogenética em tópicos futuros. Esse estudo comprova que, com o uso de materiais e ferramentas simples, juntamente com elementos pedagógicos e lúdicos, é possível trazer o universo científico até mesmo para leigos.

Advogar a favor do paciente é um dos mais reais cuidados e uma das mais conhecidas funções do profissional de enfermagem [16]. Por estar na cabeceira do paciente, e ser, dentre todos os profissionais de saúde, o único que passa 24 horas do dia ao lado desses, é o enfermeiro que tem maior habilidade e competência para promover a aprendizagem dialógica e o desenvolvimento de consciência crítica para um cuidado em saúde que pode – e deve – ser o mais próprio/autônomo/personalizado possível.

Dessa forma, os objetivos deste projeto de extensão foram: 1) produzir uma cartilha informativa sobre farmacogenética, traduzindo a informação técnica em algo inteligível ao leigo, e aplicar essa cartilha para a população frequentadora do campus da

USP de Ribeirão Preto, com um posterior feedback dessa experiência através de um questionário de avaliação da cartilha; 2) fornecer de forma gratuita para os participantes, os exames genéticos relativos aos alelos *2 e *3 do gene CYP2C9, associados a baixa atividade dessa enzima.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este projeto de extensão se relacionou diretamente a um projeto de pesquisa, portanto foi estruturada uma forma escrita que englobasse ambas as iniciativas, as quais foram submetidas ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, aprovado sob o protocolo de número 55199116.1.0000.5393. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Elaboração da cartilha

Inicialmente foram realizadas reuniões entre os membros do laboratório de farmacogenética da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP/USP), o qual é composto de docente, alunos de graduação e alunos de pós-graduação, a fim da realização de uma revisão da literatura sobre farmacogenética. A partir destas primeiras discussões, elaboramos uma lista de genes interessantes a serem abordados, e selecionamos o CYP2C9. Em seguida, foi feita uma segunda revisão bibliográfica, relacionada aos tratamentos impactados por alelos de baixa atividade deste gene para a posterior elaboração de uma cartilha. As premissas para a elaboração da cartilha foram conter as informações relevantes na forma correta, porém exposta de forma simples, informativa e ilustrativa. Após um primeiro desenho, a cartilha e o questionário de avaliação foram aplicadas para um pequeno grupo de pessoas (n=40), que sugeriram então modificações a fim de melhorias no entendimento da cartilha. Dessa forma, após duas versões, a cartilha final (Figura 1) foi aplicada em mais 67 pessoas, sendo que essas últimas participaram de todas as fases do projeto de extensão, incluindo a fase que genotipou os alelos *2 e *3 da enzima CYP2C9, relacionados com baixa atividade da enzima. Dessa forma, apesar de 107 pessoas terem avaliado a cartilha, entregamos os resultados genéticos para 67 participantes.

População atendida pelo projeto

Os participantes foram indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, frequentadores do campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). A opção de abordar pessoas nessa faixa etária (18-80 anos) justifica-se pelo fato de estudarmos se há relação entre a idade e a escolaridade e o nível de entendimento da cartilha. No período da coleta de dados, o qual ocorreu entre os meses de janeiro

a agosto de 2016, a população convidada para participar do projeto de extensão foi composta por 110 voluntários, sendo que três destes não aceitaram o convite, o que gerou uma amostra final de 107 indivíduos. Os indivíduos que foram então convidados a participar do projeto de extensão receberam as explicações iniciais sobre os objetivos da pesquisa associada a este projeto e seus riscos e benefícios. Foi feita clara distinção sobre o projeto de pesquisa e extensão, no sentido de que eventuais recusas a participar do projeto de pesquisa não excluíam a participação no projeto de extensão. A recusa da coleta de sangue e/ou o não comparecimento no dia agendado são os motivos pelo qual a genotipagem foi feita em somente 67 indivíduos e não nos 107 que participaram do projeto de extensão no total.

Aqueles que aceitaram participar do estudo assinaram então o TCLE, receberam explicações verbais sobre o projeto e sobre farmacogenética e, em seguida, leram a cartilha, a qual continha uma lista com os fármacos metabolizados pela CYP2C9 mais comumente utilizados (vide Figura 1). Posteriormente, esses mesmos voluntários avaliaram a cartilha informativa apresentada a eles nos quesitos Clareza, Exatidão, Importância e, por fim, um campo de “Sugestões”. Os dados do questionário de avaliação podem ser conferidos na Tabela 2. Valem ressaltar que os endereços foram solicitados para posterior envio de carta contendo o exame para os dois genótipos determinados neste projeto (*2 e *3 da enzima CYP2C9). Os dados relacionados ao projeto de pesquisa, os tipos de reações adversas aos medicamentos citados na cartilha e sua associação com a presença dos alelos estudados foram submetidos para publicação em revista científica e não serão reproduzidos aqui.

Cabe ressaltar aqui que esse é um projeto que ainda encontra-se vigente e andamento, e, portanto, que os resultados e avaliações retratados aqui foram aqueles computados até junho de 2017.

RESULTADOS

Em relação aos dados sociodemográficos (Tabela 1), a amostra desse estudo foi composta por brasileiros (100%), predominantemente mulheres (67,3%), com idade entre 40 a 49 anos (30,8%), de cor auto-referida branca (74,8%) e com o ensino médio completo (43,3%).

Tabela 1 – Características sociodemográficas dos participantes do estudo (n=107).
Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016.

SEXO	N	%
Feminino	72	67,3
Masculino	35	32,7
IDADE	N	%
18,0 a 29,9	31	29
30,0 a 39,9	1	1
40,0 a 49,9	33	30,8
50,0 a 59,9	23	21,5
60,0 a 69,9	14	13
≥ 70,0	5	4,7
COR DA PELE	N	%
Branca	80	74,8
Amarela	3	2,8
Parda	19	17,6
Negra	5	4,8
NACIONALIDADE	N	%
Brasileira	107	100
ESCOLARIDADE	N	%
Ensino Fundamental Incompleto	9	8,4
Ensino Fundamental Completo	8	7,5
Ensino Médio Incompleto	8	7,5
Ensino Médio Completo	36	33,6
Ensino Superior Incompleto	27	25,3
Ensino Superior Completo	19	17,7

Legenda: Valores em número de observações (n) ou frequência percentual (%)

Figura 1: Cartilha informativa sobre farmacogenética

Principais medicamentos que sofrem metabolização pela enzima CYP2C9

Alivium®/Advil® (Ibuprofeno)
Aspirina® (Ácido Acetil Salicílico)
Cataflan®/Voltaren® (Diclofenaco)
Celebra® (Celecoxibe)
Crestor®/Rosucor® (Rosuvastatina)
Effient® (Prasugrel)
Epelin®/Hidantal® (Fenitoína)
Aprovel® (Irbesartana)
Cozaar® (Losartana)
Marevan® (Varfarina)

Portanto, se você faz ou irá começar algum tratamento com um desses medicamentos, e souber quais alelos dessa enzima você carrega, seu médico poderá avaliar qual a melhor dose ou medicação a ser utilizada.

Realização



Apoio



Em caso de dúvidas, entre em contato conosco:
(16) 3315 3447 / jordana.moraes@usp.br

Referências

FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling, 2015. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>. Acesso em: 29 Fev. 2016.

METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina (Ribeirão Preto)*, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.

VOCÊ SABE POR QUE A FARMACOGENÉTICA É IMPORTANTE



Figura 2: Cartilha informativa sobre farmacogenética. (continuação)

O que é farmacogenética?

Sabemos que diversos fatores podem influenciar o efeito de um remédio no nosso corpo (por exemplo, idade, presença de doenças, uso de outros remédios, etc). A farmacogenética nada mais é do que o ramo da ciência que estuda como as diferenças genéticas podem influenciar nas diversas respostas do corpo das pessoas que tomam um mesmo medicamento.

Qual a importância da farmacogenética?

Através de dados genéticos, é possível prever antes do início do tratamento a dose adequada de remédio para cada pessoa e inclusive se aquele medicamento fará ou não o efeito desejado. Isso evita gastos desnecessários, diminui o tempo do tratamento e reduz a ocorrência dos temidos efeitos colaterais. Essa já é a realidade nos Estados Unidos e em muitos países europeus.

Fique por dentro

Após um remédio cumprir o seu efeito esperado, ele deve ser metabolizado (transformado em substâncias inativas) para só depois ser eliminado do nosso corpo. Esse processo de metabolização ocorre no fígado.

Lá no fígado, nós temos uma família de enzimas que fazem essa metabolização. Dentro dessa família, a enzima CYP2C9 é uma das mais importantes.

O modo como essa enzima funciona em cada um de nós depende dos alelos (tipos) de genes que herdamos e carregamos em nossas células.

Genes são pedaços de DNA. No caso da enzima CYP2C9, temos 3 principais alelos diferentes que afetam sua atividade, como você pode ver na tabela abaixo.

Alelos	Metabolismo	Consequências*
CYP2C9*1	Normal (comum)	Seguro
CYP2C9*2	Lento	Acúmulo do medicamento + ocorrência de efeitos colaterais
CYP2C9*3	Lento	Acúmulo do medicamento + ocorrência de efeitos colaterais

*Se essas diferenças genéticas não forem consideradas e o médico receitar a dose padronizada do medicamento.

Você sabia?

Através de exame de sangue específico, você pode saber qual é o tipo de gene que possui e isso pode ser útil em tratamentos futuros, uma vez que essa informação genética não muda!

Obs.: Permitimos a reprodução gratuita da presente cartilha desde que o usuário faça a citação ao presente artigo e credite a autoria da cartilha ao grupo PGX/USP EERP - USP

Cerca de 90% da amostra do estudo considerou a cartilha importante e 80% concordou totalmente com a sentença de que o conteúdo nela trabalhado era útil para suas vidas. Mais de 72 % dos convidados concordaram plenamente que a cartilha era fácil de entender e 97,5% consideraram que ela tem boa exatidão (Tabela 2). Não foi encontrada relação positiva entre as dificuldades encontradas para compreender a cartilha com o nível de escolaridade e idade dos sujeitos.

Tabela 2 – Dados referentes ao questionário de avaliação da cartilha. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016.

AFIRMAÇÕES		N	%
» Essa cartilha é clara (fácil de entender)	Não Concordo	0	0
	Concordo em partes	30	28
	Concordo totalmente	77	72
» Essa cartilha tem boa exatidão (as informações são bem explicadas).	Não Concordo	0	0
	Concordo em partes	3	2,5
	Concordo totalmente	104	97,5
» O tema dessa cartilha é importante.	Não Concordo	0	0
	Concordo em partes	11	10
	Concordo totalmente	96	90
» O aprendizado dessa cartilha pode ser útil para sua vida.	Não Concordo	0	0
	Concordo em partes	21	20
	Concordo totalmente	86	80
» Críticas/Sugestões	Não Opinaram	64	59,8
	Divulgação maior da cartilha	30	28
	Melhor explicação sobre o quadro genérico	8	7,5
	Melhor explicação sobre os medicamentos	5	4,7

Valores em número de observações (n) ou frequência percentual (%)

DISCUSSÃO

Atualmente, assistimos ao crescimento do número de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro e dentre os motivos que buscam explicar essa tendência estão o envelhecimento populacional, o aumento das doenças crônicas não transmissíveis e a crença popular de que a única possibilidade de se ter saúde é consumir saúde, implicando no alto desejo de se consumir medicamentos, um dos mais importantes símbolos de saúde nesta sociedade [17;18]. Os resultados encontrados nesse estudo ajudam a confirmar essa tendência, uma vez que foi quase unânime (94%) o uso prévio ou atual de medicações comumente utilizadas e que são metabolizadas pela enzima CYP2C9 (dados submetidos para a publicação).

Entre a população em geral pouco se sabe sobre a farmacogenética, o que faz com que projetos como esse, que estimulam o empoderamento do paciente, facilitem a adesão ao tratamento e consequentemente, a prevenção de intoxicações medicamentosas. Além disso, esta iniciativa poderia auxiliar o médico a adaptar a dosagem de fármacos a um grupo de pacientes portador de alelos de alto risco, evitando assim efeitos indesejados e melhorando a eficiência do tratamento. Sendo assim, uma forma de divulgar os benefícios e estimular a classe médica brasileira a adotar os biomarcadores farmacogenéticos na prática clínica é justamente esclarecer os maiores interessados e beneficiados: os pacientes, que ao levarem a demanda a seus médicos, chamarão atenção destes ao assunto.

Dada a real possibilidade e as poderosas implicações do crescimento do uso de medicamento e também de informações genéticas, é preciso educar a população de uma maneira geral, que, além de carecer de noções básicas de genética e farmacologia, ainda precisa atentar-se para os aspectos éticos, familiares, sociais, legais e financeiros que essas informações afetam [15].

Falhas terapêuticas e a ocorrência de eventos adversos relacionados aos fármacos contribuem para a forte frequência e prevalência das internações hospitalares, o que aumenta de maneira drástica os custos financeiros para o manejo desses pacientes nos serviços da rede do sistema de saúde público brasileiro. Sendo assim, o presente estudo confirma a importância de parcerias entre o campo acadêmico e o hospital universitário, por exemplo, tendo em vista a viabilidade financeira do investimento em prevenção versus assistência, já consagrada na literatura [19], e passível de ser realizada também por estudos farmacogenéticos como iniciativas de extensão universitária.

Indo de encontro a essa ideia, uma pesquisa realizada na Alemanha utilizou o registro dos pacientes para calcular os custos financeiros, por 1 ano, de se tratar pacientes com o diagnóstico de esquizofrenia, com ou sem testes farmacogenéticos para polimorfismos nos gene CYP2D6. O estudo concluiu então que a genotipagem prévia foi responsável por reduzir 28% dos gastos nos metabolizadores lentos e ultrarrápidos. Essa evidência confirmou que esses metabolizadores geram maiores gastos ao sistema de saúde do que aqueles que possuem o genótipo usual para a CYP2D6, e que esses gastos poderiam ser significativamente reduzidos por testes farmacogenéticos prévios ao início da terapia com antipsicóticos e antidepressivos [20].

Outro estudo [21], ao analisar a gestão de custos de um hospital universitário de

grande porte do interior do estado de São Paulo, detectou que dos três principais produtos atribuídos à universidade (ensino, pesquisa e extensão) decorrem diversos fatores com impacto nos custos dos hospitais universitários, cuja gestão ganha contexto fundamental, uma vez que recursos escassos bem gerenciados podem render mais. Dessa forma, estudos como esse, se realizados em conjunto com os hospitais universitários, seja sobre forma de pesquisa seja sobre forma de extensão, levam, logo de imediato, para uma consequência importante: a inserção de mais usuários no sistema público de saúde.

Além do valor financeiro, sabemos o quanto as internações hospitalares são geralmente longas, inclusive aquelas ocasionadas por RAMs, e representam um desgaste e sofrimento na vida dos pacientes e suas famílias, o que contribui para a piora na qualidade de vida e na afirmação de um modelo de saúde hospitalocêntrico e especializado, em contrapartida da tendência atual de um sistema reconstruído através do eixo da atenção primária e da saúde da família [19].

As atividades de extensão, de forma geral, foram avaliadas positivamente pelos participantes e propiciaram educação continuada em farmacogenética para leigos. Cerca de 90% da amostra do estudo considerou a cartilha importante e 80% concordou totalmente com a sentença de que o conteúdo nela trabalhado era útil para suas vidas. Mais de 72 % dos convidados concordaram plenamente que a cartilha era fácil de entender e 97,5% consideraram que ela possui boa exatidão. 30 indivíduos sugeriram que a cartilha fosse mais divulgada, uma vez que consideraram o tema de grande importância, porém quase nunca discutido. Cerca de 13 indivíduos sugeriram modificações no quadro da cartilha que explicava sobre as informações genéticas ou na lista de medicamentos, a fim de facilitar o entendimento, o que pretendemos realizar tendo em vista a continuidade do presente estudo.

Benefícios diretos para o participante do presente projeto de extensão

Sabemos que todas as pessoas tornam-se pacientes em algum momento da vida. A fim de gerirmos melhor esse cargo, é essencial que melhoremos a capacidade das pessoas em compreender e gerenciar sua própria saúde e doença, negociando com diferentes profissionais de saúde. Como o empoderamento, porém, é um processo voltado aos indivíduos, só é possível de ser desenvolvido por aqueles que tenham conhecimento suficiente para defendê-los, o que é o objetivo desse trabalho.

Além disso, vale ressaltar, que a genotipagem gratuita feita para os participantes desse projeto traz benefícios que perpassam a situação atual de uso de medicamentos do mesmo, servindo para toda e qualquer terapia com fármacos citados que o participante porventura venha a usar ao longo de sua vida. Isto se dá, pois uma vez que o código genético do paciente não muda ao longo do tempo, a vulnerabilidade genética para reações adversas ou ineficácia terapêutica o acompanhará sempre.

Benefícios indiretos para a população em geral

Através do ensino e do empoderamento dos pacientes estaremos contribuindo também para a formação de profissionais mais sensíveis, capazes de perceber cada indivíduo como único e, desta maneira, adaptar sua forma de assistência para cada pessoa, transformando a relação de cuidado na medida em que o indivíduo se torna sujeito ativo de seu tratamento. Segundo Vasconcelos, Bosi e Pontes [22] “a educação popular gera práticas de atenção e de promoção à saúde extremamente inovadoras e eficazes para quem busca a integralidade e a justiça social”.

A idéia é fomentar que os profissionais também adquiram os conhecimentos associados à farmacogenética, de tal forma a estimular o uso dessas informações para o atendimento de pacientes que nunca passaram por nosso projeto. Isto constituiria um efeito multiplicador, tanto no que tange a expansão dos conhecimentos por parte dos pacientes e profissionais, como uma expansão pela demanda e uso das informações genéticas no cuidado ao paciente.

CONCLUSÕES

Esse estudo mostrou que, com o uso de materiais e método simples, é possível trazer a farmacogenética até mesmo para leigos e despertar o interesse da população sobre assuntos por muitas vezes considerados complexos, como princípios básicos de farmacologia e de genética. Mesmo que uma aplicação efetiva da farmacogenética à prática clínica ainda pareça uma promessa, são inegáveis as oportunidades interessantes que a área oferece para a pesquisa científica e, conseqüentemente, para as áreas de ensino e extensão.

REFERÊNCIAS

- [1] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação. **Organização Mundial da Saúde**. Brasília: OPAS/OMS, p. 8, 2004.
- [2] SILVA, P. S.; LACCHINI, R.; GOMES, V. A.; TANUS-SANTOS, J. E. Implicações farmacogenéticas de polimorfismos da eNOS para drogas de ação cardiovascular. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo, v. 96, n. 2, p. e27-e34, 2011.
- [3] LOPES-CENDES, Iscia; GUERREIRO, Carlos A.M. Pharmacogenetics: reality or fiction? Or are we there yet?. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 69, n. 2a, p. 151-152, 2011.
- [4] METZGER, I. F.; SOUZA-COSTA, D. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 39, n. 4, p. 515-521, 2006.
- [5] INGELMAN-SUNDBERG, M. et al. Human cytochrome P-450 (CYP) genes:

- a web page for the nomenclature of alleles. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v.10, n. 12, p.1307-1308, 2001.
- [6] XIA, M. M.; WANG, L.; PAN, P. P.; WANG, H. Y.; CHEN, M. C.; CHEN, Y. DAL, D. P.; CAL, J. P.; HU, G. X. The role of CYP2C9 genetic polymorphisms in the oxidative metabolism of diclofenac in vitro. **Pharmazie**. v.69, n.12, p.898-903, 2014.
- [7] SRIDHARAN, K.; MODI, T.; BENDKHALE, S.; KULKARNI, D.; GOGTAY, N.; THATTE, M. U. Association of Genetic Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 with Bleeding Following Warfarin: A Case-Control Study. **Current Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 1, p. 62 – 68, 2016.
- [8] LIMA, M. V.; RIBEIRO, G.S.; MESQUITA, E. T.; VICTER, P.R.; VIANNA-JORGE, R. CYP2C9 gen-otypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 64, p.9-15, 2008.
- [9] VIANNA-JORGE, R.; PERINI, J. A.; RONDINELLI, E.; SUAREZ-KURTZ, G. et al. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. **Clin Pharmacol Ther**, v. 76, p. 18-26, 2004.
- [10] FDA. **Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling**. 2015. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucmo83378.htm>>. Acesso em: 14 Fev. 2016.
- [11] THE INTERNATIONAL WARFARIN PHARMACOGENETICS CONSORTIUM. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. **The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**, v. 360, n.8, p.753-764, 2009.
- [12] DIXON, M.; SWEENEY, K. **The human effect in medicine: theory, research and practice**. Oxford: Radcliffe, Medical Press; 157 p, 2000.
- [13] ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (OPAS). Carta de Ottawa. Primeira conferência internacional sobre promoção de saúde. **OPAS**; 1986. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/promocao/uploadArq/Ottawa.pdf>>. Acesso em: 03 Fev. 2016.
- [14] FREIRE, P. **Pedagogia do Oprimido**. 45ª Edição. São Paulo: Paz e Terra; 107 p, 2005.
- [15] BERLIN, D. S.; PERSON, M.G; MITTAL, A.; CHIN, D. B.; STARR, B.; KLEIN, T. B.; SCHWARTZ, D. L.; ALTMAN, R. B. DNATwist: A Web-Based Tool for Teaching Middle and High School Students About Pharmacogenomics. **Clin Pharmacol Ther**, v. 87, n.4, p. 393–395, 2010.
- [16] HAMMERSCHMIDT, K. S. A.; LENARDT, M. H. Tecnologia educacional para o empoderamento junto a idosos com diabetes mellitus. Texto contexto – enferm, v. 19, n. 2, p. 358-365, 2010.
- [17] FLEMING, I.; GOETTEN, L. F. Medicamentos mais utilizados pelos idosos: implicações para a enfermagem. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v.9, n. 2, p. 121 -128, 2005.
- [18] SILVA, A. L.; RIBEIRO, A. Q.; KLEIN, C. H.; ACURCIO, F. A. Utilização de medicamentos por idosos brasileiros, de acordo com a faixa etária: um

- inquérito postal. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 28, n.6, p. 1033-1045, 2012.
- [19] MENDES, E.V. As redes de atenção à saúde. **Ciênc. saúde coletiva**, v.15, n.5, p. 2297 – 2305, 2010.
- [20] HERBILD, L.; ANDERSEN, S.E.; WERGE, T.; RASMUSSEN, H.B.; JÜRGENS, G. Does Pharmacogenetic Testing for CYP450 2D6 and 2C19 Among Patients with Diagnoses within the Schizophrenic Spectrum Reduce Treatment Costs? **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 113, n. 4, p. 266 –272, 2013.
- [21] BONACIM, C. A.; ARAUJO, A. M. P. **Gestão de custos aplicada a hospitais universitários públicos**: a experiência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP. *Rev. Adm. Pública*, v. 44, n. 4, p.903 – 931, 2010.
- [22] VASCONCELOS, S. M.; BOSI, M. L.; PONTES, R. J. S. Dimensões da qualidade na avaliação em saúde: concepções de gestores. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n.2, p.318-324, 2010.
- [23] SECOLI, S. R. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. **Rev. bras. enferm.**, Brasília , v. 63, n. 1, p. 136-140, 2010.

AGRADECIMENTOS

Informamos que esta iniciativa recebeu fomento por parte da Pró-Reitoria de Cultura e Extensão nos períodos 2015-2016 (projeto número 1385) e 2016-2017 (projeto número 1769).

JORDANA CARVALHAES DE MORAES *Graduada em Bacharelado em Enfermagem pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Mestranda pelo Programa de Pós-graduação em Enfermagem Psiquiátrica da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EERP / USP) - Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, sob orientação do Profº Drº Riccardo Lacchini. Atualmente trabalha como Enfermeira do Centro de Terapia Intensiva (CTI) da Unidade de Emergência do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP - USP). Linha de pesquisa atual: Genética e Farmacologia aplicada à Saúde Pública – e-mail: jordana.moraes@usp.br*

RICCARDO LACCHINI *Professor Doutor da Universidade de São Paulo, responsável pelas disciplinas de farmacologia na Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP). Possui graduação em Farmácia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2001-2005), com ênfase em Farmácia Industrial (2005-2006). É Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP (2006-2008 e 2009-2011). Investiga biomarcadores genéticos e bioquímicos de risco para doenças complexas ou que sirvam para prever a resposta farmacológica de terapias medicamentosas, focando os temas relacionados a doenças cardiovasculares e psiquiátricas – e-mail: rlacchini@usp.br*

APÊNDICES

Modelo de carta enviada aos participantes que foram genotipados

Ribeirão Preto, ____ de _____ de 2017

Prezado (a) _____,

Mediante sua participação no estudo “Alelos de baixa atividade da enzima CYP2C9: um estudo da população Ribeirão Pretana”, enviamos abaixo o resultado da sua genotipagem para os alelos *2 e *3 da enzima CYP2C9:

Resultado: *2: () heterozigoto () homozigoto
 *3 () heterozigoto () homozigoto

Classificação: () metabolizador intermediário (mais lento que o normal)
 () metabolizador lento (muito mais lento que o normal)

Se alguma das opções acima estiver marcada, isso quer dizer que você apresenta um metabolismo **intermediário ou lento** para algumas medicações como Alivium®/Advil® (Ibuprofeno), Aspirina® (Ácido Acetil Salicílico), Cataflan®/Voltaren® (Diclofenaco), Celebra® (Celecoxibe), Crestor®/Rosucor® (Rosuvastatina), Effient® (Prasugrel), Epelin®/Hidantal® (Fenitoína), Aprove® (Irbesartan), Cozaar® (Losartan) e Marevan® (Varfarina). Leve essa informação para seus médicos sempre, pois a critério médico, esta informação pode reduzir a dose prescrita para você, evitando que você sinta efeitos colaterais. Obedeça as orientações médicas sempre.

Alguns detalhes importantes:

1) É possível que você seja metabolizador lento mesmo que você não possua as características que avaliamos. Existem variantes mais raras na nossa população que não foram avaliadas em nosso projeto de extensão. Portanto nunca tome iniciativas relacionadas à terapia medicamentosa sem ter o auxílio de profissionais de saúde que o ajudem a interpretar estes dados.

2) Por se tratarem de dados genéticos, esses resultados não mudam e serão os mesmos para o resto de sua vida. Portanto, caso você faça ou venha a fazer um tratamento com um dos medicamentos citados acima, informe a equipe de saúde sobre essa informação genética, para que o tratamento mais personalizado seja prescrito para você.

Qualquer dúvida, entre em contato conosco pelo telefone 0xx16 3315 3447. Agradecemos pela participação,

Riccardo Lacchini
Farmacêutico e professor da EERP – USP

Jordana Carvalhaes de Moraes
Enfermeira e Mestranda da EERP – USP