

## Empoderamento do enfermeiro por meio da Farmacogenética\*

Jordana Carvalhaes de Moraes<sup>1</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-7152-2509>

Fernanda Daniela Dornelas Nunes<sup>2,3</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-8146-5832>

Fernanda Borchers Coeli-Lacchini<sup>4,5</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-6568-7497>

Anderson Heiji Lima Miyazaki<sup>6</sup>

 <https://orcid.org/0000-0001-7510-6908>

Milena Flória-Santos<sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-0656-1736>

Riccardo Lacchini<sup>2</sup>

 <https://orcid.org/0000-0002-3738-2036>

**Objetivo:** verificar a existência de elementos que justifiquem o uso da farmacogenética pelo enfermeiro brasileiro. **Método:** trata-se de um estudo quantitativo, do tipo transversal, observacional descritivo, cuja amostra final foi de 67 indivíduos. Os participantes estavam saudáveis no momento do estudo e reportaram histórico de uso prévio e ocorrência de efeitos adversos por fármacos comumente utilizados e metabolizados pela CYP2C9. Coletamos 4 mL de sangue venoso para posterior extração de DNA por método *salting out* e genotipagem dos polimorfismos CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 através de *Polymerase Chain Reaction* em tempo real, utilizando ensaios Taqman. **Resultados:** o uso de fármacos metabolizados pela CYP2C9 foi frequente (mais de 75% dos sujeitos já utilizaram entre 2 ou 4 desses fármacos). A respeito dos eventos adversos, houve 19 ocorrências sintomáticas percebidas, associadas a fármacos metabolizados pela CYP2C9. A frequência alélica do polimorfismo \*2 e \*3 na população estudada foi de 11,1% e 7,5%, respectivamente, com coincidência entre a presença dos alelos de baixa atividade enzimática e ocorrência de efeitos adversos. **Conclusão:** existem elementos que justificam a adoção da farmacogenética no cuidado do enfermeiro com objetivo de redução da ocorrência de reações adversas a fármacos metabolizados pela CYP2C9.

**Descritores:** Citocromo P-450 CYP2C9; Farmacogenética; Efeitos Colaterais; Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Enfermagem; Processo de Enfermagem.

\* Apoio financeiro da Pró-Reitoria de Cultura e Extensão da Universidade de São Paulo, Brasil, processos nº 1385/2015 e nº 1769/2016.

<sup>1</sup> Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>3</sup> Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

<sup>4</sup> Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

<sup>6</sup> GASEO Medicina Ocupacional, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

### Como citar este artigo

Moraes JC, Nunes FDD, Coeli-Lacchini FB, Miyazaki AHL, Flória-Santos M, Lacchini R. Nurse empowerment through Pharmacogenetics. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2020;28:e3265. [Access   ]; Available in: . DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.3415.3265>.  mês  dia  ano

URL

## Introdução

Estima-se que as chamadas Reações Adversas a Medicamentos (RAM), 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<sup>(1)</sup>. 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 mostram a grande importância da personalização e racionalização no uso dos medicamentos, tanto para pacientes quanto para os profissionais de saúde<sup>(2)</sup>. As principais causas para intoxicações por fármacos em doses terapêuticas envolvem as interações fármaco-fármaco, fármaco-alimento, condições de saúde do paciente (por exemplo, insuficiência hepática ou renal) e características genéticas do indivíduo<sup>(3)</sup>.

O metabolismo de fármacos no organismo humano ocorre majoritariamente por meio do sistema hepático do citocromo P450 (CYP)<sup>(4)</sup>. Essas enzimas podem ter sua atividade e expressão modulada por fatores endógenos, como os polimorfismos genéticos<sup>(2-3,5)</sup>, que são variações no código genético dos indivíduos. Essas variações são características hereditárias, explicando vulnerabilidades familiares às reações tóxicas no uso de certos fármacos<sup>(3)</sup>.

Das enzimas hepáticas do citocromo P450, a CYP2C9 é uma das mais importantes, responsável pela metabolização de fármacos como Aspirina e Diclofenaco, Antiinflamatórios Não Esteroidais (AINE), Losartan, Fenitoína, Tolbutamida, Varfarina, entre outros<sup>(6)</sup>. O gene que codifica essa enzima (CYP2C9) possui diversos polimorfismos genéticos importantes, que 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)<sup>(6-7)</sup>.

A importância dos polimorfismos fica clara quando se leva em consideração um fármaco de janela terapêutica estreita, como a Varfarina. Esse anticoagulante pode levar a eventos hemorrágicos em pacientes portadores de alelos de metabolismo reduzido da Varfarina com, por exemplo, o CYP2C9 \*2 e \*3<sup>(8-11)</sup>. Em diversos países, já é adotado o exame genético prévio à administração do fármaco para estabelecer a dose correta da

Varfarina<sup>(9-10)</sup>, havendo esforços no sentido adaptá-lo para a realidade brasileira<sup>(8,11)</sup>. Isso vem sendo estudado no ponto de vista multiprofissional, mas é importante entender como o enfermeiro pode utilizar tal ferramenta no seu cotidiano.

O profissional da enfermagem é responsável por desempenhar muitas competências, dentre as quais destacamos três atividades centrais do cuidado: 1) a administração de medicações; 2) a habilidade de gestão do enfermeiro, importante, dentre outras coisas, para identificar o custo-benefício de uma ação em saúde; e 3) a educação do paciente sobre a enfermidade que possui. Essas habilidades podem ser aprimoradas ao se incorporar a farmacogenética no Processo de Enfermagem<sup>(12)</sup>.

Parte-se do pressuposto de que o Processo de Enfermagem é um método para sistematizar o cuidado e, assim, além de permitir a personalização da assistência, une enfermeiro, paciente, família e comunidade. O Processo de Enfermagem é classificado em cinco etapas sequenciais e inter-relacionadas: levantamento de dados, diagnóstico, planejamento, implementação e avaliação<sup>(13)</sup>. Estudos identificaram que o Processo de Enfermagem é capaz de prover autonomia para o profissional enfermeiro, haja vista que viabiliza o planejamento e a organização das ações dessa equipe, possibilitando melhoria e eficiência na assistência prestada, diminuição das complicações, do tempo de permanência no hospital e do custo do atendimento<sup>(14)</sup>. A Farmacogenética pode ser incorporada em quase todas as etapas do Processo de Enfermagem. Já na etapa de levantamento de dados, permite à equipe de saúde detectar dados genéticos do indivíduo, delineando um diagnóstico que norteará o planejamento do cuidado<sup>(12)</sup>. Assim, da mesma forma que é necessário levantar informações locais para a adaptação de conceitos da farmacogenética à nossa população que possui origem étnica miscigenada<sup>(8,11)</sup>, é relevante entender se e como tal conhecimento pode ser aplicado ao cotidiano do enfermeiro.

Em outros países, já existem evidências de que esse conhecimento é importante no dia a dia do profissional da enfermagem, como, por exemplo, o uso de biomarcadores genéticos no cuidado de pacientes diabéticos<sup>(15)</sup> e esquizofrênicos<sup>(16)</sup>, no tratamento da dor<sup>(3)</sup>, no tratamento de câncer<sup>(17)</sup>. Entretanto, ainda não há evidência clara de que tal saber seja relevante em nosso contexto. Dessa forma, o objetivo geral do presente estudo é verificar a existência de elementos que justifiquem o uso da farmacogenética pelo enfermeiro brasileiro. Avaliamos três informações principais: 1) a frequência do uso de fármacos metabolizados pela CYP2C9 e a ocorrência de efeitos adversos pela população geral; 2) a frequência dos alelos de baixa atividade da CYP2C9, determinados experimentalmente em nossa amostra e sua comparação

com dados mundiais; 3) análise de custo-benefício para verificar a viabilidade de oferecimento dessas informações no contexto universitário.

## Método

Trata-se de um estudo quantitativo, do tipo transversal, de caráter observacional-descritivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob o protocolo de número 55199116.1.0000.5393. Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Associado ao projeto desta pesquisa, desenvolvemos material educativo em um projeto de extensão<sup>(18)</sup>, e temos utilizado esse material com objetivo de conscientizar a população sobre o uso e a importância da farmacogenética, com intuito de que os pacientes levem a demanda aos profissionais da saúde e estes passem a utilizar a farmacogenética de forma rotineira.

Foram elegíveis para o estudo indivíduos de ambos os gêneros, com idade acima de 40 anos, frequentadores do campus de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP). A opção de abordar pessoas acima de 40 anos justifica-se pelo fato de ser demonstrado pela literatura que com o avançar da idade há uma maior probabilidade de o indivíduo já ter realizado em algum momento da vida, ou estar em uso atual, alguma farmacoterapia. Não utilizamos critérios de exclusão neste estudo.

No período da coleta de dados, entre os meses de julho e agosto de 2016, a população convidada para participar do estudo foi composta por 70 voluntários, sendo que três não aceitaram o convite. Não houve a exclusão ou perda de nenhum participante da pesquisa, sendo, portanto, a amostra do estudo composta por 67 pessoas.

Foi aplicado um questionário para coleta de dados sociodemográficos a fim de caracterizar a amostra e, posteriormente, foi feita uma punção intravenosa para coleta de 4 mL de sangue venoso, que foi usado para extração de DNA. O DNA foi extraído pelo método de *salting out*, quantificado por espectrofotometria, diluído e armazenado em freezer a -20°C. A determinação dos genótipos referentes aos polimorfismos \*2 e \*3 (rs1799853 e rs1057910, respectivamente) foi feita por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) em tempo real, utilizando ensaios Taqman desenhados pelo fabricante (ensaios C\_\_25625805\_10 e C\_\_27104892\_10). As reações foram feitas no equipamento StepOne Plus (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA) e analisadas pelo software do fabricante.

A análise de custo-benefício levou em consideração os custos unitários dos materiais utilizados para o exame, normalizados pelo número de exames que cada material permite realizar. Não foram computados nos gastos

o valor de mão de obra ou custos estruturais, pois o objetivo da análise é verificar a viabilidade de iniciativas de extensão realizadas em ambiente universitário em prover a informação genética para pacientes atendidos em seu meio.

Em relação à análise estatística, foram feitas as análises de desvio de equilíbrio de Hardy-Weinberg e a comparação das frequências alélicas entre populações por meio do teste de Qui-Quadrado. As frequências alélicas obtidas no estudo foram comparadas com as reportadas de outras populações pelo projeto HapMap (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>). Selecionamos as populações de origem europeia (CEU) e africana (YRU), pois representam as principais origens da população brasileira.

## Resultados

Em relação aos dados sociodemográficos (Tabela 1), a amostra deste estudo foi composta por brasileiros (100%), predominantemente mulheres (62,7%), com idade entre 40 e 49 anos (43,3%), de cor autorreferida branca (76,1%) e com o ensino médio completo (43,3%).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos participantes do estudo (n=67). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Variáveis	n*	%†
Sexo		
Feminino	42	62,7
Masculino	25	37,3
Idade		
Média ± DP‡	52 ± 9	
Cor da pele		
Branca	51	76,1
Não Branca	16	23,9
Nacionalidade		
Brasileira	67	100

\*n = Valores em número de observações; †% = Frequência percentual; ‡DP = Desvio padrão

A Tabela 2 mostra os dados reportados quanto ao uso dos fármacos metabolizados pela enzima CYP2C9. Os tipos de fármacos mais comuns usados pelos participantes foram anti-inflamatórios não-esteroidais. Por conseguinte, o efeito adverso mais comum foi dor de estômago, o que é habitual nessa classe. Nossos dados indicam que a amostra, embora não submetida a tratamentos crônicos, foi exposta quase completamente (98,5%) a fármacos que foram metabolizados pelo CYP2C9 (Tabela 2). Além disso, um grande número de pacientes (quase 29%) relatou reações adversas a medicamentos, embora possam

ser considerados de baixa intensidade. Curiosamente, apenas 5 pacientes dos 25 classificados como metabolizadores intermediários manifestaram reações adversas, que não diferiram dos metabolizadores

extensivos ( $P = 0,270$ ). Infelizmente, o número de sujeitos incluídos não nos permitiu estratificar os pacientes de acordo com os diferentes tipos de reações adversas a medicamentos.

Tabela 2 - Uso das medicações e ocorrências de eventos adversos pelos participantes do estudo ( $n=67$ ). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Parâmetro	N (%) <sup>*</sup>
Fez uso prévio de fármacos metabolizados pela CYP2C9	66 (98,5%)
Ibuprofeno	32 (17,2%)
Ácido Acetil Salicílico	54 (29%)
Diclofenaco	55 (29,6%)
Celecoxibe	12 (6,5%)
Rosuvastatina	12 (6,5%)
Prasugrel	1 (0,5%)
Fenitoína	1 (0,5%)
Ibesartan	0 (0%)
Losartan	17 (9,1%)
Varfarina	2 (1,1%)
Quantidade de medicações já utilizada	
= 1	10 (15,2%)
2 – 4	50 (75,8%)
>4	6 (9%)
Ocorrência de eventos adversos	19 (27,5%)
Náusea	1 (5,3%)
Cefaleia	1 (5,3%)
Vertigem	1 (5,3%)
Diminuição do débito urinário	1 (5,3%)
Dor nas pernas	1 (5,3%)
Parestesias	2 (10,4%)
Dor de estômago	8 (42,1%)
Reações alérgicas	4 (21%)
Medicações relacionadas à ocorrência de eventos adversos	
Aspirina	9 (42,8%)
Diclofenaco	8 (38,1%)
Losartan	2 (9,5%)
Rosuvastatina	1 (4,8%)
Celecoxib	1 (4,8%)

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

A Tabela 3 traz a frequência dos genótipos obtidos no presente estudo e a Tabela 4 apresenta a frequência alélica e a comparação com as frequências de outras populações de diferentes origens étnicas (dados do HapMap). Em nossa amostra, não foram encontrados

indivíduos que fossem portadores, simultaneamente, do alelo \*2 e do alelo \*3, e nem homocigotos \*2 ou \*3. É importante perceber que, do total de 67 indivíduos estudados, 25 (37%) têm genótipos associados ao fenótipo de metabolismo intermediário da CYP2C9.

Tabela 3 - Características genéticas dos participantes do estudo ( $n=67$ ). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Polimorfismo	Genótipo	Fenótipo	n <sup>*</sup>	% <sup>†</sup>
CYP2C9*2 (rs1799853)	C/C (*1/*1)	ME <sup>‡</sup>	52	77,6
	C/T (*1/*2)	MI <sup>§</sup>	15	22,4
CYP2C9*3 (rs1057910)	A/A (*1/*1)	ME <sup>‡</sup>	57	85,1
	C/A (*1/*3)	MI <sup>§</sup>	10	14,9

\*n = Valores em número de observações; % = Frequência percentual; <sup>‡</sup>ME = Metabolizador extensivo; <sup>§</sup>MI = Metabolizador intermediário (mais lento)

A frequência alélica do polimorfismo CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3 na população do estudo foi de 11,1% e 7,5%, respectivamente (Tabela 4). Nossos dados indicam que, embora essa população seja miscigenada,

as frequências alélicas do CYP2C9 são muito mais próximas àquelas relatadas em ancestralidade europeia ( $P > 0,05$ ) do que às relatadas em populações de ancestralidade africana ( $P < 0,05$ ).

Tabela 4 - Frequências alélicas encontradas na população estudada em comparação com frequências alélicas de populações do estudo HapMap (origens caucasiana e africana). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Polimorfismo	Alelo	n*	RP(%) <sup>†</sup>	CEU(%) <sup>‡</sup>	YRU(%) <sup>§</sup>	Pa <sup>  </sup>	Pb <sup>¶</sup>
CYP2C9*2 (rs1799853)	*1	119	88,8	89,6	100	-	-
	*2	15	11,1	10,4	0	0.818	<0.001**
CYP2C9*3 (rs1057910)	*1	124	92,5	94,2	100	-	-
	*3	10	7,5	5,8	0	0.774	0.007**

\*n = Valores em número de observações; <sup>†</sup>RP = População de Ribeirão Preto, São Paulo; <sup>‡</sup>CEU = *caucasian europeans* – população de origem caucasiana composta por descendentes de europeus que habitam a região de Utah nos Estados Unidos (EUA); <sup>§</sup>YRU = *Yorubans* – população de origem africana da etnia Yoruba, habitantes de Ibadan, Nigéria; <sup>||</sup>Pa = p-valor da comparação população RP vs. CEU; <sup>¶</sup>Pb = p-valor da comparação população RP vs. YRU; \*\*Estatisticamente significante

Tabela 5 - Estimativa de preço por genotipagem em uma situação de serviço prestado dentro de uma universidade pública. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Item	Número do catálogo	Valor pago*	Preço por exame <sup>†</sup>
Sondas Taqman	4362691	3600,00	R\$ 9,57
Master Mix	4371357	4000,00	R\$ 2,00
Material de coleta	-	-	R\$ 1,50
Valor da extração de DNA <sup>‡§</sup>	-	-	R\$ 8,00
Total			R\$ 21,07

\*Valores obtidos de www.thermofisher.com em 04/10/2019; <sup>†</sup>Para esta análise de custo, foram incluídos os seguintes itens: sondas Taqman e respectivo Master Mix para as genotipagens; Luvas de látex e tubos Vacutainer; fenol e tubos plásticos tipo Eppendorf; <sup>‡</sup>DNA = *deoxyribonucleic acid*, ácido desoxirribonucleico; <sup>§</sup>Valor aproximado – foram arredondados para cima, uma vez que existem outros itens de baixo custo que também são utilizados; além disso, foram excluídos desse cálculo os custos com o pessoal e equipamentos, não necessários em um contexto de serviço prestado pela universidade

Com relação à viabilidade do teste genético dentro de um programa de extensão universitária, a Tabela 5 traz uma estimativa de custos. Trata-se de um cenário muito interessante, já que foi possível usufruir de uma estrutura pré-existente que geralmente é focada em pesquisa e pós-graduação.

## Discussão

A implementação clínica da farmacogenética é um desafio no mundo inteiro, sendo muito bem aceita em casos em que: 1) a evidência da associação genética é reprodutível e consistente; e 2) as consequências clínicas da presença de determinado alelo são graves, por exemplo, metabolizadores lentos em uso de fármacos com janela terapêutica estreita<sup>(8,11)</sup>. Para a implementação, são necessários testes para cada população local, sendo que a maior parte das evidências científicas é de populações caucasianas e norte-americanas. De fato, na sociedade norte-americana e no continente europeu, a adoção da farmacogenética é realidade há alguns anos<sup>(19-20)</sup>, por exemplo, 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. Além disso, a área de oncologia está incorporando de forma intensa o estudo das bases genéticas do câncer e consequentemente de abordagens farmacológicas

específicas para portadores de certos alelos de risco<sup>(17)</sup>. O desafio da implementação da farmacogenética na prática clínica tem diversos obstáculos<sup>(8,11)</sup>, que vêm sendo encarados de forma multiprofissional. Há na literatura diversos apontamentos sobre a necessidade do enfermeiro participar ativamente desse processo, tanto para contribuir na consolidação da ferramenta em si como para viabilizar a aplicação ao seu cotidiano<sup>(3,15-17,21-22)</sup>.

O enfermeiro, ao se apropriar da farmacogenética como ferramenta para o cuidado, pode potencializar os benefícios desse cuidado em três momentos: 1) administração do fármaco; 2) análise de custo-benefício da implementação dessa ferramenta na gestão do sistema de saúde; 3) empoderamento, por meio de ações educativas, do próprio paciente que, ao saber ser portador de alelos de metabolismo lento, poderá ao longo da sua vida alertar os profissionais de saúde que porventura venham a atendê-lo. O uso do processo de enfermagem nesse contexto auxiliará a sistematizar as informações e elencar as evidências científicas que balizem a adoção da farmacogenética em certas práticas, quando há evidência suficiente e não em outras, quando os dados científicos ainda forem incipientes. Isso inclui reconhecer qual paciente deve ser testado, como os testes são feitos, o que pode ser aprendido com eles, como se aplica à prática e, por fim, qual a melhor maneira de se explicar os resultados aos pacientes<sup>(23-24)</sup>.

No presente estudo, as frequências alélicas dos polimorfismos CYP2C9, \*2 e \*3 que encontramos foram similares às frequências encontradas nos três principais estudos brasileiros com essa temática<sup>(25-27)</sup>, os quais constataram também que a população caucasiana tem de 2 a 3 vezes maior frequência alélica variante que a população negra. Além disso, a presente pesquisa mostrou que a frequência alélica em brasileiros dos polimorfismos da enzima CYP2C9 aqui estudados é similar àquela encontrada na população europeia caucasiana<sup>(28)</sup>, uma vez que os testes estatísticos não mostraram diferença significativa entre essas populações, embora mais de 20% da população desse estudo se autodeclare como de cor não branca.

Os alelos estudados aqui são os principais responsáveis por levar à diminuição da atividade da CYP2C9, gerando o fenótipo de metabolizador lento (homozigoto) ou intermediário (heterozigoto). O polimorfismo CYP2C9\*2 (rs1799853) localiza-se no exon 3 do gene CYP2C9 e consiste na troca de uma citosina por uma timina em uma posição específica da sequência de DNA, promovendo a substituição do aminoácido arginina por uma cisteína na posição 144 da proteína. O polimorfismo CYP2C9\*3 (rs1057910), localizado no exon 7 do mesmo gene, consiste na troca de uma adenina por uma citosina, levando à substituição de uma isoleucina por uma leucina na cadeia proteica. Estudo *in vitro*<sup>(29)</sup> envolvendo cultura de células modificadas com o gene humano CYP2C9 selvagem ou variantes demonstrou que a presença desses alelos leva à diminuição entre 20 e 96% da atividade enzimática. Além disso, é cada vez mais crescente o número de 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<sup>(30)</sup>, confirmando a funcionalidade e implicação clínica relevante dos alelos \*2 e \*3.

A partir dos nossos resultados, podemos classificar os indivíduos heterozigotos para a genotipagem dos alelos \*2 e \*3 (15 e 10, respectivamente) como de alta probabilidade de serem metabolizadores intermediários para a enzima CYP2C9, ou seja, com metabolismo mais lento que o normal, embora ainda presente. Enquanto isso, os demais indivíduos, homozigotos C/C e homozigoto A/A (portadores do alelo \*1), podem ser considerados como mais provavelmente metabolizadores extensivos dessa enzima. Não podemos definir de forma categórica os fenótipos, uma vez que não esgotamos a caracterização genética incluindo outros polimorfismos. Dessa forma, o metabolizador intermediário classificado apenas pela \*2 e \*3 pode na verdade ser um metabolizador lento por ter presente uma variante em outro polimorfismo. Uma vez que mais de 5-12%<sup>(31-32)</sup> dos fenótipos de metabolizador lento são explicados apenas pelos alelos \*2 e \*3, consideramos que a

classificação genética feita aqui tem alta probabilidade de corresponder ao fenótipo.

É interessante notar que 26% das RAMs reportadas aqui ocorreram em portadores de alelos lentos da CYP2C9. Isso demonstra que fenótipos complexos como a farmacogenética são afetados de forma multifatorial, ou seja, o genótipo não tem relação determinante frente ao fenótipo, como no caso de doenças monogênicas, por exemplo<sup>(33-34)</sup>. Vários fatores, como o tempo de tratamento, o uso concomitante de outros substratos para a mesma enzima, a dose, a idade, o estado de saúde, entre outros, também estão associados às RAMs<sup>(35)</sup>. Isso explica por que parte dos portadores de alelos lentos não apresentaram RAMs mesmo quando expostos a fármacos que são substratos da CYP2C9, bem como o surgimento de RAMs em não portadores dos alelos \*2 e \*3 da CYP2C9.

Os resultados reportados aqui mostraram que a dor de estômago foi o evento adverso mais comumente apresentado pelos participantes do estudo, sendo a Aspirina o fármaco mais associado com a ocorrência de efeitos adversos. Tal dado vai de encontro com a literatura<sup>(36)</sup>, que aponta que os efeitos colaterais mais importantes dos AINE ocorrem no aparelho gastrointestinal, explicando a porcentagem de 20% de pacientes que não toleram o tratamento devido a esses efeitos (como dor de estômago, por exemplo). É importante notar que muitos pacientes não apresentam dores, o que agrava ainda mais o risco de desenvolvimento de complicações graves, como sangramento e perfuração estomacal.

Além disso, duas das RAMs reportadas por metabolizadores intermediários foram associadas ao uso da Aspirina e reportadas como reações alérgicas, mais especificamente, urticária intensa. Trata-se de um resultado similar ao encontrado por outros autores<sup>(37)</sup> que, ao analisarem os genótipos de 148 pacientes com urticária associada a uso da Aspirina e 260 casos controles, encontraram uma frequência alélica significativamente maior dos alelos \*2 e \*3 no grupo que reportou a urticária intolerante a Aspirina.

O segundo medicamento mais comumente utilizado pela população deste estudo, e o segundo mais relacionado à ocorrência de eventos adversos, foi o Diclofenaco. Embora estudos indiquem que o uso desse fármaco seja comum e geralmente bem tolerado na clínica, pesquisa<sup>(38)</sup> já reportou que a presença de variantes genéticas da enzima CYP2C9, mais especificamente o alelo CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3, aumenta consideravelmente o risco de distúrbios gastrointestinais, inclusive sangramentos, durante o uso de AINE que não seja a Aspirina. Em nosso estudo, dois indivíduos, heterozigotos para o alelo \*2, reportaram

reações adversas relacionadas ao uso do Diclofenaco, um AINE, sendo uma reação alérgica e dor de estômago.

Em nossos resultados, um indivíduo, heterozigoto para o alelo \*3, reportou reação adversa ao uso do fármaco Losartan, caracterizada como reação alérgica (tosse e irritação na garganta). Associação semelhante já foi encontrada anteriormente<sup>(39)</sup>, relacionando a presença do alelo \*3 como variante de maior significância para prever a atividade enzimática, o que levou à diminuição significativa do metabolismo do Losartan, enquanto o alelo \*2 parece apresentar menor importância na determinação da atividade enzimática da CYP2C9. Outros pesquisadores<sup>(40)</sup>, ao estudarem 59 indivíduos caucasianos, portadores de doença renal crônica e em uso crônico de Losartan, encontraram frequências alélicas das variantes \*2 e \*3 de 5% e 6%, respectivamente, cujas presenças estiveram diretamente relacionadas com aumento na proteinúria e na não redução da pressão arterial sistólica e diastólica, confirmando a necessidade de estudos sobre o papel da enzima CYP2C9 e suas variantes não somente na prevenção de eventos adversos a terapia anti-hipertensiva com Losartan, mas também na sua eficácia na prática clínica. Na amostra desse estudo, 9,1% disseram fazer uso atual ou já ter feito uso de Losartan, enquanto dois indivíduos reportaram a ocorrência de efeitos adversos relacionados a essa medicação, confirmando a importância de investigações que relacionem a enzima CYP2C9 com o metabolismo desse anti-hipertensivo.

Assim, nossos resultados mostram que, com a realização da genotipagem prévia, cinco indivíduos poderiam ter sido beneficiados com os resultados farmacogenéticos. Se as dosagens fossem ajustadas de acordo com a informação genética, provavelmente os efeitos adversos poderiam ser evitados, uma vez que esses indivíduos são metabolizadores intermediários da CYP2C9. Vale ressaltar, no entanto, que o benefício futuro da genotipagem para os participantes deste estudo pode ser ainda maior, uma vez que os demais 20 indivíduos metabolizadores intermediários podem apresentar RAM no futuro ao usarem fármacos metabolizados pela CYP2C9, ainda que não as tenham reportado até o momento.

Atualmente, assistimos ao crescimento do número de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. 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 medicamentos, um dos mais importantes símbolos de saúde nesta sociedade<sup>(2,41)</sup>. Os resultados encontrados neste estudo ajudam a confirmar essa tendência, uma vez que foi quase unânime (98,5%) o uso prévio ou atual de medicações metabolizadas pela enzima CYP2C9.

No Brasil, estima-se que 23% da população consome 60% da produção nacional de medicamentos, especialmente as pessoas acima de 60 anos, para quem outra característica comum é a polifarmácia, ou seja, o uso de quatro ou mais medicamentos<sup>(42)</sup>. Em nosso estudo, a polifarmácia foi verificada em mais de 75% dos participantes da pesquisa.

Falhas terapêuticas e ocorrência de eventos adversos relacionados aos fármacos contribuem para a forte frequência e prevalência das internações hospitalares. A esse respeito, estudo conduzido em três hospitais de ensino terciários do Japão apontou que aproximadamente dois terços dos eventos adversos e erros com medicações ocorreram na fase de ordenação/separação, seguidos pela monitorização (18,7%), administração (14%) e a dispensação (2,33%), aumentando sobremaneira o tempo de internação<sup>(43)</sup>.

Dessa forma, nosso estudo traz evidências claras de que a genotipagem dos alelos \*2 e \*3 é relevante em nossa população, embasando a aplicação dos conceitos de farmacogenética para o planejamento e administração de fármacos, cuja dose pode ser avaliada no contexto de "metabolizadores extensivos", "intermediários" e "lentos" para se ter uma avaliação mais precisa do risco que o paciente está exposto em relação às RAMs.

Ratificamos que a administração dos fármacos é um cuidado fundamental do profissional da enfermagem e requer inovação constante dentro do processo de enfermagem. É necessário um domínio do conhecimento que é complexo por envolver as interações de fármacos, mecanismo de ação e as intercorrências clínicas advindas dos efeitos adversos. Tal domínio é competência do enfermeiro, já que é o profissional responsável por conhecer a história clínica do paciente e que precisa checar a prescrição médica antes de realizar a administração do medicamento<sup>(44)</sup>. A farmacogenética vem para agregar e subsidiar o empoderamento da enfermagem e do paciente<sup>(45)</sup>.

Do ponto de vista de gestão em saúde pública, o enfermeiro tem um papel crucial ao avaliar o custo-benefício da aplicação dessa abordagem na prática profissional. De fato, é clara a necessidade premente de se realizar esse tipo de pesquisa no Brasil<sup>(8,11)</sup>. No presente estudo, tentamos vislumbrar o papel que a universidade pública pode desempenhar ao fomentar o início da aplicação da farmacogenômica no sistema único de saúde, oferecendo tais exames a preço de custo. Nesse contexto, estimamos o custo por paciente da genotipagem dos alelos \*2 e \*3 em R\$ 21,07, valor muito menor do que o custo médio de uma internação hospitalar em clínica médica no estado de São Paulo no ano de 2019, que foi de R\$ 1.433,16<sup>(46)</sup>.

Se considerarmos que, de 67 participantes, cinco tiveram RAM evitáveis com o presente teste genético, poderíamos propor a seguinte análise: 67 pacientes multiplicados pelo custo dos exames ou o custo de cinco potenciais internações. Observamos que realizar o exame genético custa menos ao SUS (1.411,69 reais) do que o custo de cinco internações (7.165,80 reais). Se considerarmos ainda que a informação genética não muda ao longo da vida do paciente, podemos supor que cada exame possa ao longo do tempo evitar mais de uma vez RAMs graves, o que maximiza ainda mais o benefício econômico em adotar a farmacogenética. 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<sup>(47)</sup>, e passível de ser realizada também por estudos farmacogenéticos.

Corroborando essa ideia, 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 análise farmacogenética para polimorfismos nos genes CYP2D6. O estudo concluiu que a genotipagem prévia foi responsável por reduzir 28% dos gastos nos metabolizadores lentos e ultrarrápidos. Essa evidência confirmou que esses tipos de metabolizadores geram maiores gastos ao sistema de saúde do que aqueles que possuem o genótipo ancestral para a CYP2D6, e que esses gastos poderiam ser significativamente reduzidos por testes farmacogenéticos prévios ao início da terapia com antipsicóticos e antidepressivos<sup>(48)</sup>.

A importância dos testes farmacogenéticos fica mais evidente quando se visualiza o montante de recursos financeiros despendidos em decorrência do aumento do tempo de internação ocasionado pela ocorrência de erros ou eventos adversos. Destarte, faz-se essencial destacar os resultados de estudo realizado nos EUA que apontam que o custo ajustado da hospitalização para paciente que sofreu algum tipo de evento adverso relacionado a medicações foi maior em US\$ 1.851,43 do que quando comparado com a hospitalização sem a ocorrência desses eventos<sup>(49)</sup>. O custo total estimado da hospitalização relacionada com eventos adversos de 2008 a 2011 nos EUA foi de US\$ 142 bilhões. Somente em 2011, o custo total da hospitalização relacionada com RAMs foi estimado em US\$ 38,9 bilhões<sup>(49)</sup>.

Além do valor financeiro, sabemos o quanto as internações hospitalares são geralmente longas, inclusive aquelas ocasionadas por RAM, 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 oposição à tendência atual de um sistema reconstruído através do eixo da atenção primária e da saúde da família<sup>(47)</sup>.

O terceiro eixo de aplicação dos dados apresentados neste trabalho diz respeito ao papel de educação que o enfermeiro exerce ao passar conhecimentos para o paciente e outros profissionais da equipe multidisciplinar em saúde. Advogar a favor do paciente é um dos mais importantes cuidados e uma das mais conhecidas funções do profissional de enfermagem<sup>(50)</sup>. O enfermeiro tem a oportunidade de, ao apropriar-se dos conhecimentos farmacogenômicos, educar o paciente (provendo a possibilidade de seu empoderamento), e auxiliar a equipe multidisciplinar na personalização da terapia, de tal forma a aumentar a eficácia e segurança do tratamento farmacológico<sup>(51)</sup>.

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<sup>(52)</sup>. Dentre os fatores individuais, podemos inferir que estão as informações genéticas e o direito a obtenção e uso dessas informações. Dadas 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<sup>(53)</sup>.

É importante destacar que o processo de enfermagem se caracteriza como uma potente oportunidade de fortalecimento da competência educativa, essencial no processo de trabalho do enfermeiro<sup>(54-55)</sup>. O processo de enfermagem pode contribuir nesse sentido, na medida em que favorece as ações educativas diretas com pacientes e familiares a respeito do tratamento adequado, bem como sinais e sintomas importantes associados.

Estudo desenvolvido em instituições do Espírito Santo identificou que ações realizadas com pacientes de forma superficial podem desqualificar as demais etapas do processo de enfermagem<sup>(56)</sup>. Por outro lado, pesquisa desenvolvida na Hungria demonstrou que os pacientes empoderados, identificados como alfabetizados e capacitados, relataram melhor estado de saúde em comparação com qualquer outro grupo de pacientes<sup>(57)</sup>. O empoderamento também se dá em respeito ao próprio enfermeiro em todos os seus níveis de atuação, uma vez que o domínio de determinado conhecimento o impulsiona para uma tomada de decisão em saúde mais eficaz e eficiente<sup>(21,58-59)</sup>. De fato, há evidências de que o uso da farmacogenética em países onde é implementada

impacta positivamente o processo de cuidado, tanto para o enfermeiro como para o paciente<sup>(60)</sup>.

Por meio do ensino e do empoderamento farmacogenético, estaremos contribuindo também para a formação de profissionais de saúde mais sensíveis, capazes de perceber cada indivíduo como único e, dessa 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. Importante também se faz a adesão cada vez maior ao processo de enfermagem, de modo que se possa educar os pacientes e familiares para que sejam protagonistas do seu próprio processo de cuidar.

Como limitação do estudo, destacamos que a amostra relativamente pequena não permite detectar alelos raros. No entanto, tal impossibilidade não foi um problema, já que os alelos \*2 e \*3 são relativamente comuns e explicam a maior parte dos casos de metabolismo reduzido da CYP2C9. Outra limitação se refere ao fato de que foram avaliados participantes da população em geral e não pacientes acompanhados por um serviço de saúde. Por um lado, isso reduziu a chance de identificar efeitos adversos graves, enquanto, por outro lado, tem a vantagem de permitir a visualização do resultado na população de forma mais global. Por fim, a análise de custo foi feita em um contexto específico, como a universidade, fornecendo um serviço para a sociedade. Análises de custo envolvendo a iniciativa privada são necessárias, incluindo salários, treinamentos, aquisição de equipamentos e custos fixos como energia elétrica, água, espaço físico, entre outros.

## Conclusão

Existem elementos que apontam não apenas para a relevância, mas também para a exequibilidade da aplicação da farmacogenética no contexto da enfermagem brasileira. Há evidências de custo-benefício favorável e potencial de beneficiar pacientes que poderiam evitar reações adversas aos medicamentos.

## Agradecimentos

Agradecemos em especial o apoio do pesquisador Guilherme Brites Anselmi, que auxiliou nos experimentos e na condução do projeto de extensão vinculado a esta pesquisa científica.

## Referências

1. (OMS) OMdS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação Brasília: OPAS/OMS. [Internet]. 2004 [cited Nov

19, 2016]. Available from: [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=2375408&\\_101\\_type=document](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2375408&_101_type=document)

2. Silva PS, Lacchini R, Gomes VA, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs. *Arq Bras Cardiol*. [Internet]. 2011 Feb [cited Sept 26, 2018];96(2):e27-34. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2011000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

3. Knisely MR, Carpenter JS, Draucker CB, Skaar T, Broome ME, Holmes AM, et al. CYP2D6 drug-gene and drug-drug-gene interactions among patients prescribed pharmacogenetically actionable opioids. *Appl Nurs Res*. [Internet]. 2017 Dec [cited Aug 14, 2018];38:107-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734108/>

4. Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina*. (Ribeirão Preto). [Internet]. 2006 Dec [cited Aug 14, 2018];39(4):515-21. Available from: [http://revista.fmrp.usp.br/2006/vol39n4/1\\_farmacogenetica\\_principios\\_aplicacoes\\_perspec.pdf](http://revista.fmrp.usp.br/2006/vol39n4/1_farmacogenetica_principios_aplicacoes_perspec.pdf)

5. Lacchini R, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetics of erectile dysfunction: navigating into uncharted waters. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2014 Aug [cited Jul 17, 2016];15(11):1519-38. Available from: [https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.14.110?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&](https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.14.110?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&)

6. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, Daly AK, Garte S, Nebert DW. Human cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet]. 2001 Dec [cited Jul 17, 2016];10(12):1307-8. Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/10/12/1307.long>

7. Lacchini R, Oliveira-Paula G, Tanus-Santos JE. Genetics of Endothelium. In: Protasio Lemos Da Luz PLFRML, Antonio Carlos Palandri Chagas, editores. *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*. San Diego: Elsevier; 2018. p. 153-70.

8. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. [Internet]. 2019 May [cited Aug 11, 2019];124(5):538-49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13196>

9. Tavares LC, Marcatto LR, Santos P. Genotype-guided warfarin therapy: current status. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2018 May [cited Sept 5, 2019];19(7):667-85. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2017-0207>

10. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Sept [cited Sept 5, 2019];102(3):397-404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546947/>
11. Santos PC, Marcatto LR, Duarte NE, Gadi Soares RA, Cassaro Strunz CM, Scanavacca M, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration. *Pharmacogenomics.* [Internet]. 2015 Jul [cited Sept 5, 2016];16(8):865-76. Available from: [https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.15.48?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.15.48?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
12. Brennan KS. Clinical implications of pharmacogenetic and microarray testing for advanced practice nurses. *J Am Assoc Nurse Pract.* [Internet]. 2015 May [cited Jul 11, 2016];27(5):246-55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/2327-6924.12237?sid=nlm%3Apubmed>
13. Muller-Staub M, Graaf-Waar H, Paans W. An Internationally Consented Standard for Nursing Process-Clinical Decision Support Systems in Electronic Health Records. *Comput Inform Nurs.* [Internet]. 2016 Nov [cited Jul 11, 2019];34(11):493-502. Available from: [http://www.acendio.net/An\\_Internat\\_Consented\\_NP-CDSS\\_Standard.pdf](http://www.acendio.net/An_Internat_Consented_NP-CDSS_Standard.pdf)
14. Miskir Y, Emishaw S. Determinants of Nursing Process Implementation in North East Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Nurs Res Pract.* [Internet]. 2018 Sept [cited Aug 9, 2019];2018:7940854. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147006/>
15. Teixeira AM, Tsukamoto R, Lopes CT, Silva R. Risk factors for unstable blood glucose level: integrative review of the risk factors related to the nursing diagnosis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* [Internet] 2017 Jun 5 [cited Aug 9, 2018];25:e2893. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479373/>
16. Pinto JAF, Freitas PHB, Nunes FDD, Granjeiro PA, Santos LLD, Machado RM. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* [Internet] 2018 May [cited Sept 26, 2019];26:e2983. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969827/>
17. Haylett WJ. The Relationship of Genetics, Nursing Practice, and Informatics Tools in 6-Mercaptopurine Dosing in Pediatric Oncology [Formula: see text]. *J Pediatr Oncol Nurs.* [Internet]. 2017 Sept [cited Jul 12, 2018];34(5):342-6. Available from: [0.1177/1043454217713446?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dpubmed](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1043454217713446?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed)
18. Moraes J, Lacchini R. Experiências de um Programa de Extensão: Conscientização da População Sobre a Importância e Utilização da Farmacogenética. 2017 Nov [cited Jul 12, 2018];18:55-69. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rce/article/view/143593/138258>
19. (FDA) FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2018 [cited Feb 14, 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/media/107901/download>
20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MTM, et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Medicine.* [Internet]. 2009 Aug [cited Jul 12, 2018];360(16):753-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722908/>
21. Pestka EL, Shea CE. Advocating for the Use of Pharmacogenomics: One Nurse's Story. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* [Internet]. 2016 Jul [cited Jul 11, 2018];54(7):38-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362384>
22. Pestka EL, Hale AM, Johnson BL, Lee JL, Poppe KA. Cytochrome P450 testing for better psychiatric care. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* [Internet]. 2007 Oct [cited Sept 26, 2018];45(10):15-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17990736>
23. Dodson CH. Pharmacogenomics: Principles and Relevance to Oncology Nursing. *Clin J Oncol Nurs.* [Internet]. 2017 Dec [cited Jul 11, 2018];21(6):739-45. Available from: [https://pdfs.semanticscholar.org/1694/89067b88fe42751e3ec2e6e2b9a91afdf594.pdf?\\_ga=2.103466496.1005349126.1574862572-1126128029.1574862572](https://pdfs.semanticscholar.org/1694/89067b88fe42751e3ec2e6e2b9a91afdf594.pdf?_ga=2.103466496.1005349126.1574862572-1126128029.1574862572)
24. Amato RJ, Boland J, Myer N, Few L, Dowd D. Pharmacogenomics and Psychiatric Clinical Care. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* [Internet]. 2018 Jan [cited Aug 20, 2019];1;56(1):22-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990639>
25. Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther.* [Internet]. 2004 Jul [cited Aug 20, 2016];76(1):18-26. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.cpt.2004.03.002>
26. Botton MR, Bandinelli E, Rohde LE, Amon LC, Hutz MH. Influence of genetic, biological and pharmacological factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *Br J Clin Pharmacol.* [Internet]. 2011 Sept [cited Sept 26, 2018];72(3):442-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175513/>
27. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MT, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood.* [Internet]. 2010 May [cited

- Jul 21, 2016];115(18):3827-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865873/>
28. HapMap. The International HapMap Project. 2009 [cited Nov 1, 2016]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>
29. Xia MM, Wang L, PP PA, Wang HY, Chen MC, Chen Y, et al. The role of CYP2C9 genetic polymorphisms in the oxidative metabolism of diclofenac in vitro. *Pharmazie*. [Internet]. 2014 Dec [cited Jul 21, 2016];69(12):898-903. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2014/00000069/00000012/art00006?crawler=true>
30. Sridharan K, Modi T, Bendkhale S, Kulkarni D, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of Genetic Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 with Bleeding Following Warfarin: A Case-Control Study. *Curr Clin Pharmacol*. [Internet]. 2016 Jan [cited Oct 3, 2018];11(1):62-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777610>
31. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. [Internet]. 2005 Oct [cited Oct 3, 2018];106(7):2329-33. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood-2005-03-1108>
32. Goh LL, Lim CW, Sim WC, Toh LX, Leong KP. Analysis of Genetic Variation in CYP450 Genes for Clinical Implementation. *PLoS One*. [Internet]. 2017 Jan [cited Oct 3, 2018];12(1):e0169233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207784/>
33. Bagnall AM, Radley D, Jones R, Gately P, Nobles J, Van Dijk M, et al. Whole systems approaches to obesity and other complex public health challenges: a systematic review. *BMC Public Health*. [Internet]. 2019 Jan [cited Aug 16, 2019];19(1):8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318991/>
34. Alperin JM, Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol*. [Internet]. 2018 Oct [cited Aug 16, 2019];9:2496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232876/>
35. Yampayon K, Sukasem C, Limwongse C, Chinvarun Y, Tempark T, Rerkpattanapit T, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2017 Jul [cited Jul 11, 2018];73(7):855-65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2250-2>
36. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. [Internet]. 2008 Oct [cited Sept 26, 2016];118(18):1894-909. Available from: [https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)
37. Palikhe NS, Kim SH, Nam YH, Ye YM, Park HS. Polymorphisms of Aspirin-Metabolizing Enzymes CYP2C9, NAT2 and UGT1A6 in Aspirin-Intolerant Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. [Internet]. 2011 Oct [cited Oct 11, 2018];3(4):273-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178826/>
38. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. [Internet]. 2004 Jan [cited Sept 26, 2016];141(2):205-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1574205/>
39. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. [Internet]. 2009 Feb [cited Aug 12, 2018];360(8):753-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722908/>
40. Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, Hilliard T, Boyette T, Hu Y, et al. CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2009 Sept [cited Aug 10, 2019];65(9):947-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901912/>
41. Fleming I, Goetten L. Medicamentos mais utilizados pelos idosos: implicações para a enfermagem. *Arq Ciênc Saúde Unipar*. [Internet]. 2005 Aug [cited Aug 10, 2019];9(2):121-8. Available from: <http://www.sauedireta.com.br/docsupload/1284732063184.pdf>
42. Secoli S. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*. [Internet]. 2010 Feb [cited Aug 10, 2019];63(1):136-40. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672010000100023](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000100023)
43. Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of Medication Errors in Hospitalized Patients: The Japan Adverse Drug Events Study. *Drug Saf*. [Internet]. 2016 Nov [cited Jul 11, 2018];39(11):1129-37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-016-0458-1>
44. Williams JK, Katapodi MC, Starkweather A, Badzek L, Cashion AK, Coleman B, et al. Advanced nursing practice and research contributions to precision medicine. *Nurs Outlook*. [Internet]. 2016 Apr [cited Jul 11, 2018];64(2):117-23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029655415003243?via%3Dihub>

45. Appel SJ, Cleiment RJ. Identifying Women at Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Utilizing Breast Care Nurse Navigation at Mammography and Imaging Centers. *J Natl Black Nurses Assoc.* [Internet]. 2015 Dec [cited Jul 11, 2018];26(2):17-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045154>
46. Datasus. Indicadores de Recursos, E.11 Valor médio pago por internação hospitalar no SUS (AIH). [Internet]. 2006 [cited Nov 14, 2016]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/e11.def>
47. Mendes E. As redes de atenção à saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* [Internet]. 2010 Aug [cited Nov 14, 2016];15(5):2297-305. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232010000500005](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500005)
48. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jurgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* [Internet]. 2013 Oct [cited Aug 11, 2019];113(4):266-72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12093>
49. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* [Internet]. 2017 Jun [cited Aug 11, 2019];26(6):635-41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4184>
50. KSA H, Lenardt M. Tecnologia educacional para o empoderamento junto a idosos com diabetes mellitus. *Texto Contexto Enferm.* [Internet]. 2010 Jun [cited Aug 11, 2019]; 19(2):358-65. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072010000200018](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072010000200018)
51. Dixon DM, Sweeney KG, Gray DJ. The physician healer: ancient magic or modern science? *Br J Gen Pract.* [Internet]. 1999 Apr [cited Sept 26, 2016];49(441):309-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1313401/>
52. Heidmann I, Almeida M, Boehs A, Wosny A, Monticelli M. Promoção à saúde: trajetória histórica de suas concepções. *Texto Contexto Enferm.* [Internet]. 2006 Jun [cited Aug 11, 2019];15(2):352-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n2/a20v15n2.pdf>
53. Berlin DS, Person MG, Mittal A, Oppezzo MA, Chin DB, Starr B, et al. DNATwist: A Web-Based Tool for Teaching Middle and High School Students About Pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Therapeutics.* [Internet]. 2010 Apr [cited Aug 11, 2019];87(4):393-5. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2009.303>
54. Barros A, Sanches CG, Lopes JL, Dell'Acqua MCQ, Lopes MHB, Silva RCG. *Processo de enfermagem: guia para a prática.* São Paulo: Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo; 2015.
55. Massaroli A, Martini JG, Moya JLM, Pereira MS, Tipple AFV, Maestri E. Skills for generalist and specialist nurses working in the prevention and control of infections in Brazil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem.* [Internet]. 2019 Apr [cited Aug 11, 2019];27:e3134. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528634/>
56. Marchiori GRS, Alves VH, Rodrigues DP, Santos MV, Branco MBLR, Gabriel AD. Saberes sobre processo de enfermagem no banco de leite humano. *Texto Contexto Enferm.* [Internet]. 2018 [cited Sept 5, 2019];27(2):e0390016. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v27n2/0104-0707-tce-27-02-e0390016.pdf>
57. Nafradi L, Nakamoto K, Csabai M, Papp-Zipernovszky O, Schulz PJ. An empirical test of the Health Empowerment Model: Does patient empowerment moderate the effect of health literacy on health status? *Patient Educ Couns.* [Internet]. 2018 Mar [cited Aug 11, 2019];101(3):511-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399117305414?via%3Dihub>
58. Phillips A. Effective approaches to health promotion in nursing practice. *Nurs Stand.* [Internet]. 2019 Mar [cited Sept 5, 2019];34(4):43-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31468937>
59. Bostrom AC. Technological Advances in Psychiatric Nursing: An update. *Nurs Clin North Am.* [Internet]. 2016 Jun [cited Sept 26, 2018];51(2):151-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646516000025?via%3Dihub>
60. White MM, Walker DK, Howington LL, Cheek DJ. Pharmacogenomics and Psychiatric Nursing. *Issues Ment Health Nurs.* [Internet]. 2019 Feb [cited Aug 11, 2019];40(2):194-8. Available from: [https://www.njournal.org/article/S1555-4155\(18\)30791-8/fulltext](https://www.njournal.org/article/S1555-4155(18)30791-8/fulltext)

Recebido: 26.04.2019

Aceito: 03.02.2020

Editora Associada:  
Evelin Capellari Cárnio**Copyright © 2020 Revista Latino-Americana de Enfermagem**  
Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.

Autor correspondente:

Riccardo Lacchini

E-mail: [rlacchini@eerp.usp.br](mailto:rlacchini@eerp.usp.br) <https://orcid.org/0000-0002-3738-2036>