

PERFIL FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DA POPULAÇÃO CADASTRADA NO PROGRAMA HIPERDIA EM PARNAÍBA-PI

*Rian Felipe de Melo Araújo (bolsista PIBIC/CNPq), Lívio César Cunha Nunes (Orientador,
Depto de Bioquímica e Farmacologia – UFPI)*

O termo Farmacoepidemiologia contém dois componentes: “fármaco” e “epidemiologia”. Este campo de estudo faz a ponte entre duas grandes áreas: a farmacologia clínica, que estuda os efeitos dos fármacos em humanos, e a epidemiologia, que estuda a distribuição e os determinantes de doenças na população.

Considerando que os fatores genéticos podem contribuir para a eficácia e a segurança de um medicamento, a Farmacogenética e/ou Farmacogenômica vem sendo fomentada recentemente. A Farmacogenética/ Farmacogenômica estuda as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos, estando a Farmacogenética focada em efeitos de genes isolados, enquanto que a Farmacogenômica estuda simultaneamente vários genes e suas interações (CHOWBAY, 2005).

Este projeto visa traçar o perfil farmacoepidemiológico dos pacientes cadastrados no programa HIPERDIA de Parnaíba-PI e identificar, por meio da literatura científica, os genes envolvidos na variabilidade da ação farmacológica para os medicamentos utilizados no programa.

Em virtude da complexidade e do promissor estudo da farmacogenética/farmacogenômica, observa-se no gráfico 1 a significativa expansão do número de publicações científicas relacionadas ao tema. O levantamento realizado em duas das principais bases de dados eletrônicas demonstra que nos últimos 10 anos esta ciência vem crescendo na comunidade científica e demonstrando deter importantes ferramentas que possibilitam a construção de respostas terapêuticas dirigidas ao perfil genético dos indivíduos.

Os estudos de base populacional, que utilizam dados primários, são os mais indicados para a análise da situação de saúde das populações, no entanto nem sempre são viáveis financeiramente. A alimentação contínua e adequada do HiperDia em relação às fases de cadastramento e acompanhamento permite o fornecimento de informações, como as observadas na tabela 1, onde o número de pacientes cadastrados no programa corresponde a 1,1% da população, sendo 25% dos cadastrados diabéticos. Assim, pode-se ter o fornecimento de informações suficientes para o planejamento eficaz de prevenção e controle de complicações nos indivíduos já diagnosticados portadores do diabetes mellitus, além de fornecer dados epidemiológicos que poderiam constituir importantes parâmetros para a definição de ações e políticas de prevenção do diabetes na população geral.

Para aprofundar os conhecimentos na farmacogenética das sulfoniuréias, em especial a glibenclamida, duas categorias de “candidate genes” com potencial influência na resposta terapêutica são importantes: (1) genes codificadores de enzimas envolvidas no metabolismo do hipoglicemiante; (2) genes codificadores dos alvos terapêuticos.

O polimorfismo genético das enzimas metabolizadoras de fármacos, tais como citocromo P450, com suas interações, são uma das maiores causas de reações adversas inesperadas. Enzimas da CYP2C, incluindo CYP2C8, 2C9, 2C18 e 2C19 são responsáveis pelo metabolismo de aproximadamente 20% dos fármacos (Rettie e Jones, 2005)

CYP2C8 é principalmente expresso no fígado e rins, os quais corresponde a aproximadamente 7% das enzimas CYP450 totais do fígado ou um terço dos CYP2Cs (De Montellano, 2005). Já as enzimas CYP2C9 são expressas principalmente no fígado e intestino, e é a segunda isoforma mais abundante, após CYP3A4. Os níveis de expressão do CYP2C18 no fígado é a menor dentre a família CYP2C, mas detectou-se sua presença nos pulmões e pele. A sua atividade catalítica está associada somente a hidroxilação da tobultamida (Gil e Berglund, 2007). Por fim, o CYP2C19 está expresso principalmente no fígado e acomete menos de 5% de todos os CYPs450. O polimorfismo de CYP2C9 representa 3 a 5% em populações caucasianas e aproximadamente 20% em asiáticos (Kirchheiner e Brockmüller, 2005).

A glibenclamida é metabolizada pela enzima citocromica microsomal P450, mais especificamente CYP2C9 codificada pelo gene *CYP2C9*. Dois alelos variantes deste gene, CYP2C9*2 e CYP2C9*3 são encontrados em populações tamilianas do oriente. Foi relatado que a variante CYP2C9*3 produz uma significativa redução na atividade enzimática quando comparados com outros alelos variantes e genótipos homozigóticos, tais como CYP2C*2/*2 e CYP2C9*3/*3, mostrou uma redução mais significativa do que a atividade enzimática registrada em pacientes heterozigotos CYP2C9*1/*2 e CYP2C9*1/*3 (Kirchheiner e Brockmüller, 2005).

O polimorfismo genético resulta na redução da atividade enzimática da CYP2C9 causando uma diminuição do metabolismo da glibenclamida. Este evento pode aumentar a concentração plasmática do fármaco no plasma e alterar sua eficácia, podendo manifestar aumento das respostas terapêuticas ou aumento da incidência de efeitos adversos hipoglicemiantes (Yin, Tomlinson *et al.*, 2005).

Gráfico 1: Evolução no número de publicações científicas na base de dados ScienceDirect e Scopus, utilizando os descritores “pharmacogenomics” e “pharmacogenetics”.

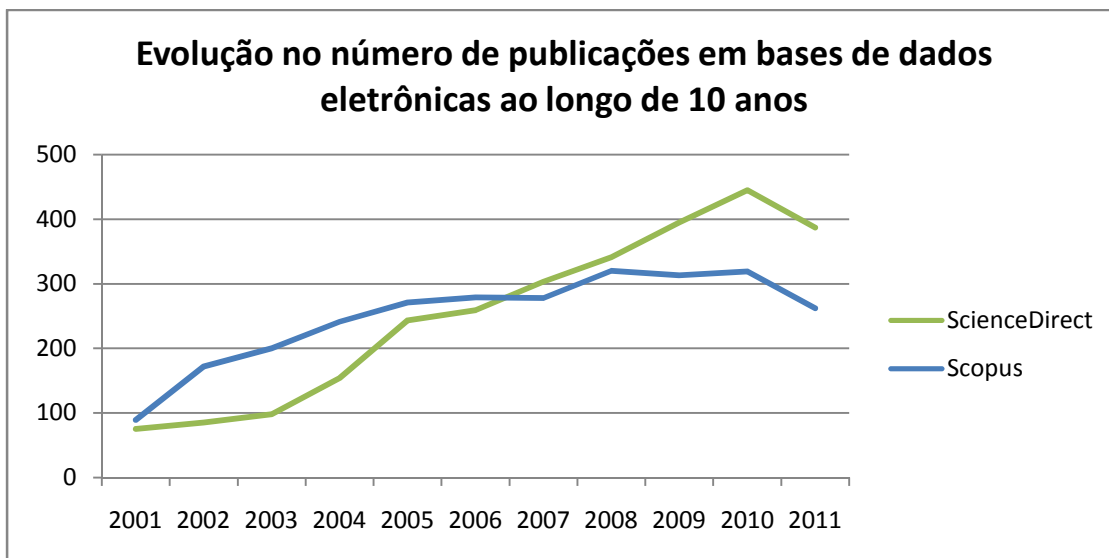


Tabela 1: Levantamento quantitativo da população de Parnaíba-PI, dos pacientes com diabetes, dos pacientes com hipertensão e pacientes cadastrados no programa HIPERDIA no município.

Dados analisados	Quantidade de pessoas
População de Parnaíba-PI	145.000
Diabéticos	421
Hipertensos	3.297
Cadastrados no programa HIPERDIA	1.688

REFERÊNCIA:

CHOWBAY, B.; ZHOU, S.; LEE, E.J.. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore.

Drug Metab Rev, 2005;37(2):327-78.

KIRCHHEINER, J.; BROCKMÖLLER, J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** [S.l.], v. 77, n. 1, p. 1-16, 2005.

RETTIE, A. E.; JONES, J. P. Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** [S.l.], v. 45, p. 477-494, 2005.

YIN, O. Q. P. *et al.* CYP2C9, but not CYP2C19, polymorphisms affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of glyburide in Chinese subjects&ast. **Clinical Pharmacology & Therapeutics** [S.l.], v. 78, n. 4, p. 370-377, 2005.

Palavras-chave: Farmacoepidemiologia; Farmacogenética; Diabetes.