



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO
MESTRADO ACADÊMICO

MAURICIO AVELAR FERNANDES

**PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CYP2D6 EM PACIENTES EM
TERAPIA COM PSICOTRÓPICOS**

São Luís
2017

MAURICIO AVELAR FERNANDES

**PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CYP2D6 EM PACIENTES EM
TERAPIA COM PSICOTRÓPICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do grau de Mestre em Saúde do Adulto.

Orientadora: Profa. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador: Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão

São Luís
2017

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Fernandes, Mauricio Avelar.

PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CYP2D6 EM
PACIENTES EM TERAPIA COM PSICOTRÓPICOS / Mauricio Avelar
Fernandes. - 2017.

107 f.

Coorientador(a): Flavia Castello Branco Vidal.

Orientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão,
São Luis, 2017.

1. Citocromo P-450 CYP2D6. 2. Polimorfismo Genético.
3. Psicotrópicos. 4. Serviços de Saúde Mental. I.
Monteiro, Sally Cristina Moutinho. II. Vidal, Flavia
Castello Branco. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente aos meus pais, Carlos Augusto Scansette Fernandes e Maridete da Silva Avelar, pelo apoio nas decisões que tomei em minha vida, pela educação e valores que me ensinaram desde pequeno, são coisas que levarei para o resto da minha vida e me fizeram ser quem sou hoje.

À minha família, em especial às tias Ana Lourdes Avelar e Maria Sofia da Silva, por sempre estarem presentes e me apoiando em todos os momentos da minha vida, vocês me ajudaram a encontrar meu caminho. Obrigado pelo carinho!

Aos meus primos, em especial Ciro Avelar, Pablo Maia, André Fernandes, Leonardo Fernandes, Átila Fernandes; e primas, em especial Ana Beatriz Avelar, Delana Avelar, Suelen Maia e Suilan Maia, Isabella Fernandes, Luciana Fernandes e Valquíria Fernandes, pois cresceram junto comigo e os considero como irmãos, muito obrigado por fazerem parte da minha história.

À minha professora e orientadora Sally Monteiro, por me acolher, ensinar e ser uma amiga que eu sei que posso contar sempre. Muito obrigado!

Aos meus amigos, em especial Erick Fernandes, Guilherme Corrêa, Gabriel Cunha e Juan David Peraza, por sempre estarem ao meu lado e compartilharem preciosos momentos de suas vidas comigo.

Aos meus amigos desde a graduação, Clícia Alves, Diogo Moraes, Renata Ohana, Raissa Bergê, Rodrigo Pestana, Nelson do Carmo, Tarcilia Suená e Wandson Sousa pelo apoio em todas as etapas desde a graduação até hoje.

Aos meus amigos da turma 12 do Mestrado em Saúde do Adulto, por me darem suporte durante os estudos, as conversas para descontração e as bagunças em grupo. Levarei a amizade de vocês sempre comigo.

À minha querida amiga e companheira Caroline Vale, pelo carinho, pelo apoio e pelas palavras de calma e incentivo na reta final do mestrado,

Aos meus amigos do Banco de Tumores e DNA do Maranhão, Ilka Kassandra, Caroline Sousa, Solange, Flávia Vidal, Jucileide e “Dona” Fátima, por me ajudarem durante as dúvidas nos experimentos e compartilharem bons momentos de conversas.

Às amigas de pesquisa Mirley e Suanne, pois compartilhamos experiências e aprendizado na construção dos nossos futuros no decorrer da pesquisa, tanto profissional quanto pessoal.

À FAPEMA, pelo incentivo à pesquisa.

A todos que contribuíram de alguma forma, para realização deste trabalho, o meu mais profundo agradecimento.

MAURICIO AVELAR FERNANDES

**PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA ENZIMA CYP2D6 EM PACIENTES EM
TERAPIA COM PSICOTRÓPICOS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós Graduação em Saúde do Adulto da
Universidade Federal do Maranhão.

A Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública,
considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Orientadora)
Doutora em Biociências e Biotecnologia Aplicadas à Farmácia
UNESP
Universidade Federal do Maranhão

Profa. Dra. Andréa Fontenele

Profa. Dra. Maria do Livramento de Paula

Profa. Dra. Zulmira da Silva Batista

RESUMO

INTRODUÇÃO: No Brasil, tem-se o relato de que grande parte dos pacientes que chegam para o atendimento na atenção primária apresentam, como principal queixa, tristeza (depressão) e/ou ansiedade, aparecendo também transtornos mais complexos como os problemas relacionados ao abuso de álcool, assim como os transtornos mentais graves e persistentes, como a esquizofrenia e as psicoses afetivas (transtorno bipolar do humor). Nos estudos farmacogenéticos de antidepressivos e antipsicóticos, as enzimas do citocromo P450 (CYPs) tem se mostrado um dos alvos mais significativos nas alterações interindividuais dos parâmetros cinéticos de resposta às drogas. **OBJETIVO:** caracterizar a frequência de polimorfismos do CYP2D6 (*4, *6 e 17*) em usuários da terapêutica com psicotrópicos, principalmente antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos. **MÉTODOS:** Estudo transversal, descritivo realizado no Município de São Luís (MA). **RESULTADO:** De um total de 105 prontuários, coletou-se amostra de 43 pacientes, a média de idade foi de 40,98 ($\pm 11,04$) anos, sendo 24 (55,81%) do sexo masculino e 19 (44,19%) do sexo feminino. Em relação à farmacoterapia, todos os participantes (100%) estavam em consumo diário do antipsicótico haloperidol, dezessete (39,53%) pacientes faziam uso de risperidona e um (2,32%) paciente utilizava amitriptilina (antidepressivo tricíclico), todos os três medicamentos são substratos da enzima CYP2D6. Para o polimorfismo da CYP2D6, tivemos para o alelo 4 uma prevalência de 11 (25,48%), sendo que todos os pacientes que apresentaram esse polimorfismo são heterozigotos, ou seja, apresentaram um alelo polimórfico e outro normal. Para o alelo 17, tivemos uma prevalência de 4 (9,3%), sendo também todos os pacientes heterozigotos para esse alelo. O alelo 6 não apareceu em nenhum paciente do nosso estudo. Tivemos também dois pacientes que apresentaram os polimorfismos para os alelos *4 e *17 ao mesmo tempo. **CONCLUSÃO:** Este estudo pôde caracterizar a frequência de polimorfismos do CYP2D6 (*4, *6 e 17*) em usuários da terapêutica com psicotrópicos, incluindo antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, além de contribuir para uma maior adequação da relação dose/resposta ao medicamento, garantindo maior segurança e eficácia quanto ao uso de medicamentos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras Chave: Serviços de Saúde Mental, Psicotrópicos, Citocromo P-450 CYP2D6, Polimorfismo Genético

ABSTRACT

INTRODUCTION: In Brazil, it is reported that a great part of the patients who arrive for the primary care service have as main complaint: sadness (depression) and / or anxiety, also with more complex disorders such as problems related to abuse of alcohol and serious and persistent mental disorders, such as schizophrenia and affective psychoses (bipolar mood disorder). In the pharmacogenetic studies of antidepressants and antipsychotics, cytochrome P450 (CYPs) enzymes have been shown to be one of the most significant targets in the interindividual changes in drug response kinetic parameters. **OBJECTIVE:** To characterize the frequency of CYP2D6 polymorphisms (*4, *6 and *17) in users of psychotropic therapy, especially tricyclic antidepressants and antipsychotics. **METHODS:** Cross - sectional, descriptive study carried out in the city of São Luis – MA. **RESULTS:** From a total of 105 charts, a sample of 43 patients was collected. The mean age was 40.98 (\pm 11.04) years, of which 24 (55.81%) were male and 19 (44, 19%) of females. Regarding the pharmacotherapy, all participants (100%) were on daily use of the antipsychotic haloperidol, seventeen (39.53%) patients used risperidone and one (2.32%) patient used amitriptyline (tricyclic antidepressant), all three drugs are substrates of the enzyme CYP2D6. For the polymorphism of CYP2D6, we had a prevalence of 11 (25.48%) for allele 4, and all the patients presented with this polymorphism were heterozygous, that means they had one polymorphic allele and one normal allele. For allele 17, we had a prevalence of 4 (9.3%), also all patients being heterozygous for this allele. Allele 6 did not appear in any patient in our study. We also had two patients who presented the polymorphisms for alleles * 4 and * 17 at the same time. **CONCLUSION:** This study was able to characterize the frequency of CYP2D6 (* 4, * 6 and 17 *) polymorphisms in users of psychotropic therapy, including tricyclic antidepressants and antipsychotics, in addition to contributing to a higher dose / response do medication, ensuring greater safety and efficacy in the use of medicines, improving the quality of life of patients.

Keywords: Mental Health Services, Psychotropic Drugs, Cytochrome P-450 CYP2D6, Genetic Polymorphism

Lista de Ilustrações

		p.
Figura 1	Esquema comparativo das reações de amplificação por PCR convencional e em tempo real. Os ciclos da PCR convencional, também denominada PCR semiquantitativa, são diferentes quando comparados aos ciclos da PCR em tempo real ou quantitativa (qPCR). No eixo Y está representado a temperatura (0C) e no eixo X o tempo (minutos). Fonte: Adaptado de Nascimento, Suarez & Pinhal, 2010.	27
Figura 2	Fluxograma de composição e seleção da amostra dos pacientes do CAPS III.	30
Tabela 1	Identificação das sondas utilizadas para avaliação dos polimorfismos genéticos, alelos 4, 6 e 17 da CYP2D6.	32
Tabela 2	Distribuição, de acordo com características sociodemográficas e comportamentais, divididos por sexo, dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial III, São Luís/MA, 2017.	34
Tabela 3	Lista de diagnóstico dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial – III, São Luís/MA, 2017.segundo a CID-10.	35
Tabela 4	Medicamentos utilizados diariamente pelos usuários do CAPS III, por classe terapêutica, nome genérico e quantidade de pacientes, São Luís, 2017.	36
Tabela 5	Quantidade de medicamentos utilizados diariamente pelos usuários do CAPS III, São Luís, 2017.	36
Tabela 6	Presença do polimorfismo CYP2D6 dos alelos *4, *6 e *17 nos pacientes do CAPS III, São Luís/MA, 2017.	37
Figura 3	Controle Negativo em aparelho de PCR em tempo real. Nenhuma curva de amplificação formada.	38
Figura 4	Perfil de amplificação de um indivíduo sem polimorfismo (homozigoto) em equipamento de PCR em tempo real. Curva VIC (verde) de amplificação formada.	38
Figura 5	Perfil de amplificação de um indivíduo heterozigoto em equipamento de PCR em tempo real. Curvas VIC (verde) e FAM (azul) de amplificação formadas.	39

Lista de Siglas e Abreviaturas

5-HT	Serotonina
APA	Antipsicóticos atípicos
APT	Antipsicóticos típicos
ATC	Antidepressivos tricíclicos
BTMA	Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão
CAPS	Centro de Atenção Psicossocial
CID	Classificação Internacional de Doenças
CYP	Citocromo P450
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ESF	Equipes de Saúde da Família
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão
HUUFMA	Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IMAO	Inibidores da enzima monoamina-oxidase
ISRN	Inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
ME	Metabolizadores extensivos
MI	Metabolizadores intermediários
MP	Metabolizados pobres
MU	Metabolizadores ultrarrápidos
NAPS	Núcleos de Atenção Psicossocial
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NO	Noradrenalina
OMS	Organização Mundial de Saúde (OMS)
PCR	Polymerase Chain Reaction
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction
SNP	<i>Single nucleotide polymorfism</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
uL	Microlitro
UV	Ultravioleta

WHO

World Health Organization

Sumário

	p.
1 INTRODUÇÃO	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
2.1 Transtornos mentais	14
2.2 Centro de Atenção Psicossocial (CAPS)	16
2.3 Tratamento Farmacológico dos transtornos mentais	18
2.4 Polimorfismo Genético da enzima CYP2D6	22
2.5 PCR em tempo Real	26
3 OBJETIVOS	28
3.1 Geral	28
3.2 Específicos	28
4 METODOLOGIA	29
4.1 Tipo de Estudo	29
4.2 Período e local de estudo	20
4.3 Amostragem	29
4.4 Instrumento de coleta e avaliação de dados	30
4.4.1 Extração e quantificação do Material Genético (DNA)	31
4.4.2 Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real – PCR Real Time	31
4.4.2.1 Procedimentos Pré PCR	31
4.4.2.2 PCR em Tempo Real	31
4.5 Análise dos Dados	32
4.6 Fonte de Financiamento	32
4.7 Aspectos Éticos	33
5 RESULTADOS	34
6 CONCLUSÃO	40

REFERÊNCIAS	41
ANEXOS	47
7 Primeiro Artigo Científico	52
7.1 Nome do periódico com sua classificação na <u>WEBQUALIS</u> da CAPES na área de AVALIAÇÃO MEDICINA II	52
7.2 Normas para publicação	52
7.3 Artigo Propriamente Dito	63
8 Segundo Artigo Científico	76
8.1 Nome do periódico com sua classificação na <u>WEBQUALIS</u> da CAPES na área de AVALIAÇÃO MEDICINA II	76
8.2 Normas para publicação	76
8.3 Artigo Propriamente Dito	92

1 INTRODUÇÃO

Grande parte dos pacientes que são atendidos na atenção primária, no Brasil, relatam como principal queixa tristeza (depressão) e/ou ansiedade, podendo alcançar uma proporção de uma em cada quatro pessoas atendidas nesse setor que possuem algum transtorno segundo a Classificação Internacional de Doenças (CID-10), sendo esses transtornos chamados de transtornos mentais comuns. Também se encontra nessa população os chamados transtornos mais complexos, que são os problemas relacionados ao abuso de álcool, atingindo cerca de um em cada dez adultos e os transtornos mentais graves e persistentes, como a esquizofrenia e as psicoses afetivas (transtorno bipolar do humor), atingindo dois a cada 100 adultos (BRASIL, 2013).

Para realizarem o tratamento desses transtornos no país, os usuários são encaminhados para os Centros de Atenção Psicossocial (CAPS), regulamentados pela Portaria nº 336/GM, de 19 de fevereiro de 2002. Nos CAPS, os usuários recebem tratamento clínico adequado; participam de atividades sociais, trabalhando sua autoestima na busca da sua reinserção à sociedade (BRASIL, 2004; LOPES, 2013; MARTINS et al., 2014; OLIVEIRA, 2014).

A terapêutica dos transtornos mentais é acompanhada de tratamento farmacológico, sendo utilizadas várias formas de estratégias, como os inibidores da enzima monoamina-oxidase (IMAO, A ou B), inibidores da recaptção não seletiva de monoaminas como os antidepressivos tricíclicos (ATC), e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (5-HT) (ISRS) ou noradrenalina (NO) (ISRN); e ainda há outros medicamentos que são classificados como antidepressivos atípicos (ROMEIRO, FRAGA, BARREIRO, 2003; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A literatura elucida a relevância clínica do conhecimento acerca dos polimorfismos do CYP2D6 no metabolismo dos psicotrópicos, reforçando que a pesquisa farmacogenética é fundamental na busca pela melhor forma de tratamento, pois ela tem como foco os marcadores genéticos envolvidos no metabolismo de medicamentos, incluindo os psicotrópicos, através de enzimas hepáticas, principalmente as enzimas do complexo do Citocromo P450 (CYP), as quais estão

envolvidas no metabolismo de uma grande variedade de compostos (HICKS e col., 2013; EUM, LEE, BISHOP, 2016).

Neste contexto, essa pesquisa se dispôs a caracterizar os polimorfismos do CYP2D6 (alelos 4, 6 e 17) em usuários de psicotrópicos que utilizam o serviço do CAPS, pois esse conhecimento pode fornecer subsídios para auxiliar no manejo de dosagens e personalização da escolha das medicações utilizadas para o tratamento dos transtornos mentais, promovendo melhor atendimento desta população, diminuição de efeitos adversos das medicações e qualidade de vida aos pacientes que frequentam esses centros.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Transtornos mentais

Mundialmente, a definição de saúde mental ainda é bastante complexa e a Organização Mundial de Saúde (OMS) ainda não define saúde mental de forma sólida. Deve-se levar em consideração as diferenças culturais e julgamentos subjetivos, pois todos os inúmeros fatores afetam o modo como a saúde mental pode ser definida. Uma relação que pode ser adotada é o estado de equilíbrio em que o indivíduo tem com o meio sociocultural em que vive, garantindo sua participação social, intelectual e ocupacional, além de levá-lo ao seu bem-estar e qualidade de vida (LOPES, 2013).

Outro conceito que também pode ser utilizado é o de que a saúde mental leva em consideração o nível de qualidade de vida cognitiva e/ou emocional de uma pessoa, suas interações com o mundo e sua forma de se sentir bem, apreciando a vida e procurando um equilíbrio entre as atividades cotidianas e os esforços para atingir a resiliência psicológica. Analisando essas possibilidades, não se deve afirmar que a saúde mental é apenas a ausência de transtornos mentais. Em todo caso, faz-se necessário a realização de uma assistência abrangente e que envolva diversos contextos e uma equipe multiprofissional, realizando uma atenção psicossocial com enfoque comunitário (LOPES, 2013; MARTINS et al., 2014).

Assim, deve-se pensar em saúde mental através de uma perspectiva tanto biomédica quanto sociocultural, levando em consideração a alteração dos parâmetros biológicos que definem a doença, como as imperfeições genéticas, os desequilíbrios bioquímicos e os danos provocados por agentes físicos (p. ex.: radiações) ou agentes biológicos (p. ex.: vírus, bactérias) sem ignorar os determinantes sociais e culturais envolvidos, que também fazem parte da construção da doença mental (GONÇALVES, 2006, LOPES, 2013; MARTINS et al., 2014).

Um estudo realizado nos Estados Unidos sobre a prevalência de doenças mentais demonstrou que 30% da população possuía diagnóstico de algum transtorno mental e/ou de transtornos relacionados ao uso e abuso de álcool e outras drogas. Em países da Europa, como Portugal, França, Alemanha e Itália

encontra-se uma prevalência dessas doenças de 22,9%; 18,4%; 9,1% e 8,2%, respectivamente (WANG et al., 2011).

No Brasil, tem-se o relato de que grande parte dos pacientes que chegam para o atendimento na atenção primária tem como principal queixa tristeza (depressão) e/ou ansiedade, chegando a uma proporção de uma em cada quatro pessoas que possuem algum transtorno segundo a CID-10, sendo esses transtornos chamados de transtornos mentais comuns. Porém há também os transtornos mais complexos como os problemas relacionados ao abuso de álcool, atingindo cerca de um em cada dez adultos e os transtornos mentais graves e persistentes, como a esquizofrenia e as psicoses afetivas (transtorno bipolar do humor), atingindo dois a cada 100 adultos (BRASIL, 2013).

Dentre as doenças mentais, tem-se a depressão (enfermidade mental incapacitante que afeta ambos os sexos) como uma das mais comuns, podendo ser caracterizada por humor deprimido ou tristeza, com perda de interesse e prazer, sentimento de culpa, baixa autoestima, distúrbios de sono, perda ou ganho de peso devido às alterações no padrão de alimentação e de atividades, sentimento de cansaço e alterações nos níveis de concentração (WHO, 2012). A depressão atinge cerca de 50% mais mulheres do que homens, tanto nos países de alta, como de média e baixa renda, estimando-se ainda que afeta cerca de 350 milhões de pessoas em todo o mundo. Teoriza-se que em 2020 a depressão seja a segunda causa de incapacidade em saúde (ABELHA, 2014; STOPA et al, 2015).

No Brasil, uma pesquisa que utilizou o autorrelato de diagnóstico de depressão, demonstrou que 7,6% dos adultos afirmaram já terem recebido, em algum momento da vida, diagnóstico prévio de depressão realizado por médico. A mesma pesquisa indicou uma porcentagem de 3,8% para o estado do Maranhão e de 2,4% para a capital, São Luís (STOPA et al, 2015). Gonçalves et al. (2014) demonstraram uma prevalência média de 25,67% de pacientes com depressão em quatro capitais brasileiras (Fortaleza, Porto Alegre, São Paulo e Rio de Janeiro).

Outra doença mental comumente relatada é a ansiedade, que tem como principal característica provocar uma sensação difusa e desagradável de apreensão, na maioria das vezes acompanhada por sintomas autonômicos, como cefaleia, palpitações, entre outros. Quando se encontra em um nível leve é considerada sinal de alerta indicando que o indivíduo precisa aprender a controlar a situação, tomando medidas para lidar com a ameaça interna ou externa, servindo também como uma

adaptação a uma nova situação considerada como problema. Caso chegue a um alto nível, poderá comprometer as relações e o desempenho social do indivíduo, afetando o pensamento, a memória e a percepção, produzindo confusão mental e alterações sociais (GOMES & OLIVEIRA, 2013).

Um estudo multicêntrico realizado em quatro capitais brasileiras indicou uma prevalência de ansiedade de 35,4% na cidade do Rio de Janeiro; 39,5% em São Paulo; 43% em Fortaleza e 37,7% em Porto Alegre, demonstrando que esta é uma doença que deve ser acompanhada e tratada na população (GONÇALVES et al., 2014).

A esquizofrenia é outro tipo de transtorno mental que afeta a população mundial. É caracterizada como uma doença multifatorial/poligênica complexa, comumente descrita em termos de sintomas positivos e negativos. Os sintomas positivos incluem delírios; pensamentos e falas desordenadas; alucinações táteis, auditivas, visuais, olfativas e gustativas, tipicamente consideradas como manifestações de psicose. Os sintomas negativos incluem principalmente as emoções planas ou embotadas, a pobreza de fala, a incapacidade de experimentar o prazer, a falta de desejo de formar relações e a falta de motivação. Tem início entre a adolescência tardia e a idade adulta jovem e seu curso é geralmente crônico e severamente incapacitante, sendo de grande importância para a saúde pública e econômica do país (XU, 2013).

Considerada uma doença complexa, a esquizofrenia tem a sua patogênese influenciada por várias causas, que vão desde os fatores genéticos até os ambientais. Cientistas têm explorando o mecanismo da patogênese da esquizofrenia, com o intuito de encontrar maneiras eficazes de curá-la (XU, 2013).

2.2 Centro de Atenção Psicossocial (CAPS)

Na década de 1980, após vários movimentos populares e reivindicações de profissionais de saúde, criou-se um modelo de suporte para o tratamento de pessoas com transtornos mentais, chamados de Núcleos e Centros de Atenção Psicossocial (NAPS/CAPS), com o objetivo de reformular os meios de assistência e tratamento para os pacientes com transtornos mentais, que por muito tempo foram centrados nos hospitais psiquiátricos (manicômios). É um serviço especializado em

saúde mental e que atende pessoas com transtorno mental grave e persistente (BRASIL, 2004; LOPES, 2013; MARTINS et al., 2014).

Em março de 1985 tem-se o registro de inauguração do primeiro Centro de Atenção Psicossocial (CAPS) do Brasil, na cidade de São Paulo, porém a lei de regulamentação só veio em 1992, com a Portaria GM 224/92, definindo-os como: *“unidades de saúde locais/regionalizadas que contam com uma população adscrita definida pelo nível local e que oferecem atendimento de cuidados intermediários entre o regime ambulatorial e a internação hospitalar, em um ou dois turnos de quatro horas, por equipe multiprofissional”* (BRASIL, 2004).

Atualmente os CAPS são regulamentados pela Portaria nº 336/GM, de 19 de fevereiro de 2002, integrando o Sistema Único de Saúde (SUS). Através dessa portaria, houve um maior reconhecimento e ampliação do funcionamento e da complexidade dos CAPS, tendo como missão, promover *“um atendimento diuturno às pessoas que sofrem com transtornos mentais severos e persistentes, num dado território, oferecendo cuidados clínicos e de reabilitação psicossocial, com o objetivo de substituir o modelo hospitalocêntrico, evitando as internações e favorecendo o exercício da cidadania e da inclusão social dos usuários e de suas famílias”* (BRASIL, 2004; LOPES, 2013).

O CAPS possui diferentes níveis de cuidado, desde o intensivo (diariamente), passando pelo semi-intensivo (de duas a três vezes por semana) até o não intensivo (até três vezes por mês). Esse serviço integra uma rede de atenção que deve ser substitutiva à internação psiquiátrica e que tem como princípio básico a reinserção do indivíduo à comunidade, compreendendo as ações de assistência como: medicação, terapias, oficinas terapêuticas e atenção familiar. Os CAPS devem buscar inovação no tratamento em saúde mental, substituindo o antigo modelo hospitalocêntrico, tendo como uma de suas funções realizar um trabalho conjunto com as Equipes de Saúde da Família (ESF), objetivando a promoção da vida comunitária e a autonomia dos usuários (LOPES, 2013; MARTINS et al., 2014).

Nos CAPS os usuários recebem tratamento clínico adequado; participam de atividades sociais, trabalhando sua autoestima; no intuito de serem reintegrados à sociedade através de uma possibilidade de acesso ao lazer, trabalho, fortalecimento de laços familiares e comunitários, exercício dos direitos civis e, acima de tudo, a um tratamento livre de preconceitos e com dignidade, reestruturando-os individual e socialmente como cidadãos (MARTINS et al., 2014; OLIVEIRA, 2014).

Para a sua instalação, os CAPS consistem em unidades de saúde locais baseadas no nível populacional. Caracterizam-se como órgãos que oferecem serviços ambulatoriais, com atenção diária, utilizando uma lógica de territorialidade para o seu funcionamento, sendo classificados como: CAPS I, para os municípios com população entre 20.000 a 70.000 habitantes; CAPS II, para cidades com população entre 70.000 a 200.000 habitantes e CAPS III, para locais com população acima de 200.000 habitantes (OLIVEIRA, 2014).

2.3 Tratamento Farmacológico dos transtornos mentais

Os transtornos mentais em geral são passíveis de tratamento farmacológico, para isso, desde a década de 1950 uma ampla variedade de fármacos que atuam sobre os sistemas de neurotransmissão serotoninérgicos e noradrenérgicos tem sido desenvolvida. Essas estratégias terapêuticas envolvem algumas classes farmacológicas que incluem principalmente inibidores da recaptação de aminas biogênicas, tais como, inibidores da enzima monoamina-oxidase (IMAO, A ou B); inibidores da recaptação não seletiva de monoaminas como os antidepressivos tricíclicos (ATC); os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (5-HT) (ISRS) ou noradrenalina (NO) (ISRN); e ainda possuímos outros que são classificados como antidepressivos atípicos (ROMEIRO, FRAGA, BARREIRO, 2003; BRUNTON, CHABNER, KNOLLMANN, 2012).

A terapia medicamentosa é uma abordagem importante no tratamento das doenças mentais. A grande maioria dos fármacos antipsicóticos pode ser classificada em duas categorias: medicamentos antipsicóticos de primeira geração e medicamentos antipsicóticos de segunda geração, também chamados de antipsicóticos típicos (APT) e antipsicóticos atípicos (APA), respectivamente. Os APT são mais eficazes no tratamento dos sintomas positivos da esquizofrenia. O mecanismo de ação proposto evidencia que eles tendem a bloquear os receptores nas vias de dopamina do cérebro (principalmente os receptores D2). Já os APA são eficazes no tratamento dos sintomas negativos e positivos da esquizofrenia e acredita-se que agem nos receptores de dopamina e receptores de serotonina no cérebro (XU, 2013; KOSE, UNO & HAYASHI, 2017).

Ressalta-se que a classificação das medicações (antipsicóticos ou antidepressivos) não devem ser restringidas somente para uso daquele diagnóstico nosológico (o nome da doença que consta no CID). Sabe-se que os antagonistas dopaminérgicos também têm ação sobre sintomas psicóticos, assim como os inibidores da recaptção da serotonina também produzem efeitos sobre situações crônicas e graves de desmotivação, além de perda de interesse pelo ambiente e/ou pelas pessoas. Comumente faz-se uso de um medicamento antidepressivo para quadro de ansiedade sem sintomas depressivos ou de um antipsicótico para insônia sem sintomas psicóticos. Dessa forma, essas medicações são conhecidas como psicotrópicos (BRASIL, 2013).

Existem duas formas de tratamento com psicotrópicos, em uma os efeitos em curto prazo são os mais esperados. Os casos de crise de ansiedade ou episódios psicóticos graves (p. ex.: delírios persecutórios bastante invasivos), no qual a vida do paciente encontra-se em risco, são exemplos dessas situações. A outra forma de tratamento acontece quando se buscam os efeitos a longo prazo (que levam alguns dias ou semanas para iniciar), como exemplo tem-se uma crise de ansiedade não pontual e não reativa, onde a prescrição do antidepressivo, que levará pelo menos dez dias para iniciar seu efeito terapêutico, será uma boa escolha de tratamento (BRASIL, 2013).

Apesar de todos os avanços obtidos no desenvolvimento de drogas psicotrópicas, sua aplicação na prática clínica ainda inspira cuidados na adequação da dose-resposta, visto que existe uma grande variabilidade interindividual, tanto nas concentrações séricas atingidas pelos medicamentos quanto na resposta clínica à terapia. Sabe-se que apenas 30-75% dos pacientes em uso de psicotrópicos respondem ao tratamento, enquanto que 65-75% apresentam reações adversas (FLECK et al., 2009; PROWS et al., 2009).

Devido a estas variabilidades, historicamente os psiquiatras têm adotado estratégias empíricas na adequação da dose e na seleção do fármaco a ser utilizado, levando na maioria das vezes à escolha de doses iniciais pequenas e que podem ser aumentadas à medida que se avaliar necessário. Infelizmente estas estratégias podem demorar cerca de 2 a 4 semanas de intervalo, quando o paciente continua a sentir os sintomas da doença ou ainda pode abandonar a terapia devido aos efeitos adversos do não ajuste de dose (FLECK et al., 2009; MRAZEK, 2010).

Sabe-se que o tratamento de doenças mentais com psicotr3picos deve ser cont3nuo para manter o controle dos sintomas, e que 3 uma pr3tica que encontra dificuldades na 3rea assistencial. A n3o ades3o ao tratamento 3 considerada um fen3meno complexo e multifatorial, que leva em considera3o tamb3m as cren3as e a cultura do paciente, indicando que o conhecimento do paciente sobre a doen3a, a import3ncia de seguir o regime posol3gico, os poss3veis efeitos adversos das medica33es e como minimiz3-los, s3o de fundamental import3ncia para o sucesso da terapia medicamentosa (MIASSO et. al., 2015).

Tomando como exemplo os medicamentos antipsic3ticos, s3o conhecidos os efeitos adversos chamados de extrapiramidais, que podem ser agudos ou cr3nicos, correspondente a um conjunto de estruturas anat3micas envolvidas no controle motor, o sistema extrapiramidal 3 respons3vel pelo planejamento e coordena3o de atividades motoras complexas. Tem como principais estruturas n3o corticais: o t3lamo, o cerebelo, os g3nglios da base (GODEIRO JR, FEL3CIO & PRADO, 2006).

Os efeitos agudos principais s3o parkinsonismo, distonia (contra33es involunt3rias, espasmos) e acatisia (inquieta3o, necessidade de se movimentar em todos os instantes). J3 em longo prazo, tem-se altera33es de movimento irrevers3veis, chamadas discinesia tardia (movimentos r3pidos, irregulares e involunt3rios, sem frequ3ncia definida). Como causa dos efeitos extrapiramidais, h3 de se levar em conta sua depend3ncia de dose ou suscetibilidades individuais. Esses efeitos ocorrem em at3 60% dos pacientes tratados com neurol3pticos t3picos, tendo como medida preventiva a associa3o dos neurol3pticos com o biperideno (RAVYN et al, 2013).

Os medicamentos neurol3pticos at3picos tamb3m podem gerar efeitos da s3ndrome extrapiramidal, por3m os efeitos mais comuns destes s3o a s3ndrome metab3lica, a hiperfagia, a tend3ncia 3 obesidade e o diabetes. Com essa gama de efeitos adversos potenciais ao seu uso, os antipsic3ticos s3o extremamente pass3veis de abandono ou interrup3o de tratamento e, conseq3entemente, a um aumento da taxa de reca3da e de hospitaliza33es (RAVYN et al, 2013; BRASIL, 2015).

Um efeito adverso grave que pode ocorrer em pacientes que fazem uso de antipsic3ticos 3 a chamada s3ndrome de impregna3o neurol3ptica (ou s3ndrome neurol3ptica maligna), uma manifesta3o potencialmente fatal, imprevis3vel e que pode levar inclusive a fal3ncia renal, por rabdomi3lise (les3o/destrui3o de mi3ocitos

da musculatura esquelética). Seus sintomas são: alterações mentais, rigidez muscular (muitas vezes de aspecto catatônico), febre e disfunção autonômica.

É considerada uma reação rara e potencialmente fatal, há relatos de ocorrência em cerca de 0,2% dos doentes tratados com antipsicóticos e tem como fatores de risco o acontecimento de episódios anteriores (se o paciente já apresentou a síndrome previamente, tem maiores chances de apresentá-la novamente), desidratação e agitação, além de características de administração dos medicamentos como doses altas, eventualmente em apresentações injetáveis de liberação lenta ou por diminuição de metabolismo do fármaco (por interações medicamentosas ou polimorfismos genéticos). A forma de tratamento varia de um centro de saúde para outro, porém consiste na retirada da medicação antipsicótica e manejo do paciente em uma unidade de terapia intensiva, com regulação do balanço hidroeletrólítico, controle de temperatura e monitoramento de complicações (RAVYN et al, 2013; BRASIL, 2015).

Especialmente para os pacientes com esquizofrenia, a terapia antipsicótica nem sempre atinge um benefício terapêutico completo, o que pode levar à polifarmácia, uma prática pouco apoiada por evidências clínicas e associada ao elevado risco de efeitos adversos (e interações medicamentosas graves). Tem-se ainda um alto risco de descontinuações e recaídas podendo resultar em efeitos adversos limitantes do tratamento e efeitos colaterais em longo prazo, tais como ganho de peso e síndrome metabólica (RAVYN et al, 2013).

Em virtude das variações individuais (antecedentes sociais educacionais, experiências e mundo interno de ansiedades e expectativas, e ainda a farmacogenética) de resposta ao tratamento farmacológico e das falhas na adesão ao tratamento com psicotrópicos, várias pesquisas atuais têm sido direcionadas a identificação de preditores clínicos eficientes que conduzam a uma farmacoterapia individualizada, segura e de qualidade, proporcionando assim uma melhor escolha do medicamento, evitando exposição prolongada do indivíduo a uma terapia baseada em tentativa e erro, bem como reduzir as chances de reações adversas. Entre estes estudos, a farmacogenética dos psicotrópicos tem se mostrado muito promissora, uma vez que há estudos indicando que as diferenças individuais relacionadas às respostas terapêuticas geralmente estão relacionadas a polimorfismos genéticos, (LIMA, SOUGEY, FILHO, 2004; METZGER, SOUZA-COSTA, TANUS-SANTOS, 2006; GILLMAN, 2007; PROWS et al., 2009).

A pesquisa farmacogenética tem o foco voltado para os marcadores genéticos envolvidos no metabolismo de medicamentos, como por exemplo, os psicotrópicos, através de enzimas hepáticas, principalmente as enzimas do complexo do Citocromo P450 (CYP). Essas enzimas estão envolvidas no metabolismo de uma grande variedade de compostos endógenos e exógenos. Variações genéticas das enzimas que metabolizam essas drogas podem resultar em resposta metabólica alterada, afetando a farmacocinética dessas medicações. No fígado, temos os complexos CYP1, CYP2 e CYP3 como as famílias mais relevantes quando se trata da biotransformação de psicotrópicos (EUM; LEE; BISHOP, 2016).

2.4 Polimorfismo Genético da enzima CYP2D6

Em meados dos anos de 1970, um estudo farmacocinético demonstrou que os seus voluntários apresentaram efeitos adversos inesperados, sugerindo que uma variação individual pudesse interferir na cinética dos fármacos. Mais tarde, verificou-se que se tratava de alterações nas enzimas do Citocromo P450 (CYP), os polimorfismos genéticos (GREGORI et al., 2010).

Polimorfismo genético é definido como a herança de uma característica controlada por um único *locus* genético com dois alelos, em que o alelo menos comum tem uma frequência de cerca de 1% ou mais. Os polimorfismos que alteram o metabolismo de medicamentos podem se apresentar por alteração em um único nucleotídeo (*single nucleotide polymorphism* - SNP), como também por duplicação ou deleção do gene, pequenas inserções ou deleções, grande cópia de variantes que afetem a expressão gênica ou a conformação da proteína formada (ABRAHAM & ADITHAN, 2001; EUM; LEE; BISHOP, 2016).

O complexo CYP450 é o mais importante quando se fala em metabolismo de Fase I pelo tecido hepático. É composto por heme proteínas que catalisam uma variedade grande de reações oxidativas agindo em diferentes componentes das drogas. São relatados 78 isoenzimas da CYP em humanos, sendo detectadas 18 famílias. As diversas isoenzimas do CYP apresentam uma grande diversidade catalítica, variando desde a sensibilidade a dor até a eficácia de fármacos (GREGORI et al., 2010; KIM, et al. 2010).

O CYP é altamente polimórfico, sendo que cada gene é caracterizado por vários alelos polimórficos e esses polimorfismos consistem em aumento ou diminuição na cópia das variações, erros de substituição (*missense*), inserções e deleções e até mesmo por mutações diretas, afetando a expressão e atividade da proteína (GREGORI et al., 2010; TEH & BERTILSSON, 2012).

O gene CYP2D6 encontra-se localizado no cromossomo 22q13.1. Ele contém 9 exons e 4.383 pares de base, baseado na montagem do genoma NCBI 37. Está associado aos pseudogenes CYP2D7P e CYP2D8P. Está envolvido no metabolismo de mais de 100 drogas, incluindo as que possuem baixo índice terapêutico, como medicamentos antipsicóticos, antidepressivos e antiarrítmicos. Também encontra-se relacionado com variações genéticas ligadas a diferenças étnicas únicas, levando a um metabolismo diferenciado do medicamentos de acordo com a etnia do indivíduo (ABRAHAM & ADITHAN, 2001; KIM, et al. 2010; TEH & BERTILSSON, 2012).

Nos estudos farmacogenéticos de antidepressivos e antipsicóticos, as enzimas do citocromo P450 (CYPs) tem se mostrado um dos alvos mais significativos nas alterações interindividuais dos parâmetros cinéticos de resposta a essas drogas, tendo em vista que estas enzimas são responsáveis por uma importante etapa do metabolismo de drogas conhecido como Fase I, apresentaram-se altamente polimórficas possibilitando a aparição de fenótipos relevantemente distintos e estarem envolvidas diretamente no metabolismo de muitos fármacos utilizados no arsenal terapêutico do tratamento de transtornos depressivos, tais como, os antidepressivos tricíclicos (metabolizados via CYPs 2D6, 2C19, 3A4 e 1A2), citalopram, haloperidol e risperidona (2C19, 2D6 e 3A4), trazodona e nefazodona (CYP3A4); paroxetina (2D6 e 3A4) e sertralina (CYPs 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4), entre outras drogas (GESTEIRA et al., 2010; CRISAFULLI et al., 2011).

De acordo com Hicks e cols (2013) vários estudos comprovam a importância dos polimorfismos do CYP2D6 no metabolismo dos psicotrópicos, assim como demonstram sua relevância na escolha e determinação da dose terapêutica do fármaco a ser utilizado. Tratamentos com doses-padrão provocam diferentes efeitos adversos e, com frequência, causam uma remissão parcial de sintomas ou até mesmo nenhum efeito quando não se leva em consideração as características genéticas individuais dos sujeitos.

A CYP2D6 é uma das enzimas do P450 que possui maior variedade polimórfica de alelos, atualmente chegando a mais de 100 alelos diferentes, e estes

alelos variantes podem conferir desde inatividade total a enzima (polimórficos *3, *4, *5, *6 e *4xN), redução da atividade enzimática (polimórficos *9, *10, *17, *29, *36 e *41), incremento da atividade enzimática (polimórficos *1xN e *2xN) e alelos os totalmente funcionais (polimórficos *1 e *2) (GESTEIRA et al., 2010; SWEN et al., 2012).

Esta grande variabilidade genética condiciona fenótipos diferentes de acordo com os arranjos alélicos que estes assumem, e os fenótipos por sua vez modelaram a prática clínica de adequação de dose dos psicotrópicos. A CYP2D6 possui quatro fenótipos bem caracterizados, sendo estes, metabolizados pobres (MP) que carregam 2 alelos não funcionais que podem resultar em menor metabolização e maiores riscos de reações adversas; metabolizadores intermediários (MI) que carregam 1 alelo funcional e 1 não funcional, assim como os MPs podem oferecer maiores riscos de reações adversas; metabolizadores extensivos (ME) que possuem 2 alelos funcionais, estes são considerados indivíduos normais ou selvagens; e os metabolizadores ultrarrápidos (MU), que possuem amplificação gênica de alelos funcionais, que por metabolizarem tão rapidamente os psicotrópicos se encontra dificuldades em manter-se os níveis séricos em doses terapêuticas, podendo resultar em falha no tratamento (HICKS et al., 2013).

Desde a descoberta dos polimorfismos da CYP2D6 quase 100 fármacos se mostraram substratos dessa enzima. A importância clínica dos polimorfismos depende de vários fatores incluindo se o composto de origem, metabolito (s), ou ambos são metabolizados ou formados pela CYP2D6; se o composto progenitor (pró fármaco), o (s) metabolito (s) ou ambos são ativos; a potência das espécies ativas; e a contribuição global da via dependente de CYP2D6 para a depuração do fármaco. Além disso, é necessário considerar o índice terapêutico do fármaco (estrito ou amplo), a possível saturação da via dependente de CYP2D6 e a contribuição de outras vias de eliminação. Assim, o impacto clínico do metabolismo dependente de CYP2D6 necessita ser cuidadosamente investigado para cada substrato (BERTILSSON, 2002).

A nortriptilina foi uma das primeiras drogas de importância clínica que mostrou ser metabolizada pela CYP2D6. Em um estudo verificou-se uma diminuição nas concentrações plasmáticas de nortriptilina que se deslocam de indivíduos com genes funcionais zero (genótipo CYP2D6 * 4 / * 4) para aqueles com um, dois e três genes (genes de duplicação, alelos *3, *6, *17, entre outros). Este estudo mostra

claramente o impacto do alelo prejudicial CYP2D6 * 4 bem como da duplicação / amplificação do gene CYP2D6 * 2 no metabolismo da nortriptilina (BERTILSSON, 2002).

Llerena e cols. (2013) ofereceram baixas doses orais únicas (2-4 mg) de haloperidol para pacientes que eram metabolizadores extensivos (ME) e metabolizadores pobres (MP) sendo seis de cada. Os MP eliminaram o haloperidol significativamente mais lentos do que os ME. Em um estudo clínico envolvendo oito pacientes caucasianos com esquizofrenia e tratados com haloperidol de depósito (decanoato), a ocupação do receptor de dopamina D2 foi determinada por tomografia de emissão de pósitrons na 1 e na 4 semana após a injeção intramuscular do fármaco. Um dos pacientes foi genotipicamente um metabolizador pobre. Do grupo, ele tinha a maior concentração plasmática de haloperidol e também a maior ocupação do receptor D2 (BERTILSSON, 2002).

Desta forma a pesquisa dos polimórficos do CYP2D6 (como por exemplo: *3, *4, *5, *6 e *17) faz-se muito importante, já que estes determinam fenótipos de metabolizadores pobres, que estão associados aos maiores riscos clínicos de reações adversas e insucesso das terapias. Segundo Bernard e cols (2006), 7,7 % dos fenótipos expressos pela população Americana são metabolizadores pobres.

Estes polimórficos mostram ainda uma grande variabilidade de ocorrência entre diferentes populações como as caucasoides que chegam a apresentar frequências para o polimórfico 2D6*3 de até 4%, para o *4 variações de 12-22 %, para o *5 de 7%, para o *6 de 1%, e para o *10 de até 8%; enquanto esses mesmos polimórficos apresentam-se em populações afro-americanas com variações de 0,5%, 2-7%, 0,5-7%, 0% e 3-8% respectivamente, o alelo *17 apresenta frequências altas em africanos e afro-americanos, mas é praticamente ausente em caucasianos. Sendo escassas estas informações para a população brasileira (WEIDE, HINRICHS, 2006; GESTEIRA et al., 2010; GAMARRA, 2011).

Um estudo realizado por Friedrich e cols. (2014), demonstrou a frequência dos alelos de polimorfismos das CYP2D6 na população brasileira. Evidenciando um total de 2040 amostras analisadas e identificando 18 alelos diferentes nas regiões brasileiras, sendo 11 alelos: CYP2D6 *1, *2, *4, *5, *10, *17, *29, *35, *41, *1x2, *2x2 frequentes em 97% da população. Os alelos *4 e *17 apresentaram-se em frequências de 9,4% e 5,6%, respectivamente. Na região nordeste, o estudo mostrou

que ambos os alelos se apresentaram com frequências de 9,6% e 4,4%, respectivamente (Friedrich et al. 2014).

2.5 PCR em tempo Real

Entre as técnicas utilizadas para a análise de polimorfismos genéticos, destaca-se a Reação em Cadeia de Polimerase em tempo Real (PCR em tempo real - do inglês: Polymerase Chain Reaction in real time). Também conhecida como PCR quantitativa ou PCR em tempo real quantitativa ou pela sigla qPCR, foi descrita em 1993 por Higuchi e seus colaboradores pela primeira vez. Em seu estudo, eles montaram um sistema com uma câmara de vídeo acoplada ao termociclador, monitorando assim a PCR em todos os ciclos. Com esse mecanismo, foi possível verificar o aumento da fluorescência durante a reação, devido à ligação do brometo de etídio às moléculas de DNA de dupla cadeia recém-sintetizadas (OLIVEIRA, 2010).

O procedimento segue os princípios da PCR convencional, com a vantagem da amplificação poder ser verificada quantitativamente, em tempo real, de cada ciclo. Com o avanço das tecnologias, foram sendo desenvolvidas sondas de oligonucleotídeos de dupla-hélice e a descoberta de que a *Taq* polimerase possui atividade exonuclease 5'----3' (OLIVEIRA, 2010).

Nos últimos anos, várias plataformas de instrumentação foram criadas e comercializadas, porém todas seguem um padrão, dispondo de um termociclador, com sistema óptico para a excitação e recolhimento da emissão da fluorescência e um computador com *software* próprio para a aquisição de dados e análise final da reação (OLIVEIRA, 2010).

Outra diferença entre os dois modelos de PCR convencional e em tempo real é a temperatura de ciclagem. A Figura 1 demonstra a diferença de ciclagem entre os dois métodos. Enquanto a PCR convencional necessita de três variações de temperatura para as fases de desnaturação, anelamento e extensão, a PCR em tempo real utiliza dois ciclos, um de desnaturação (que dura 15 segundos) e um de anelamento e extensão (com duração de 1min) (NASCIMENTO, SUAREZ & PINHAL, 2010).

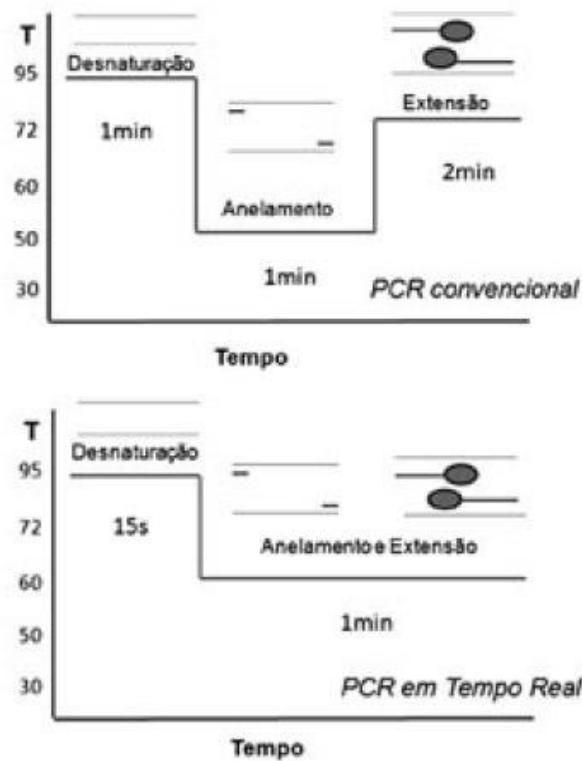


Figura 1: Esquema comparativo das reações de amplificação por PCR convencional e em tempo real. Os ciclos da PCR convencional, também denominada PCR semiquantitativa, são diferentes quando comparados aos ciclos da PCR em tempo real ou quantitativa (qPCR). No eixo Y está representado a temperatura ($^{\circ}\text{C}$) e no eixo X o tempo (minutos). Fonte: Adaptado de Nascimento, Suarez & Pinhal, 2010.

Comparando as duas técnicas, verifica-se que o método qualitativo (convencional), considerado como semiquantitativo, antes da criação do PCR em tempo real, baseia-se na amplificação das sequências alvo seguidas por eletroforese em gel de agarose ou poliacrilamida com o intuito de detectar o DNA amplificado com um corante capaz de intercalar no DNA e fluorescer sob exposição à luz ultravioleta, como por exemplo, o brometo de etídio. No entanto, este método apresenta algumas desvantagens, como o fato de permitir a detecção dos produtos de reação apenas no final de todos os ciclos de termociclagem (entre 25 e 30 ciclos), momento no qual o DNA-alvo encontra-se amplificado em condições de saturação, o tempo maior em cada ciclo e o gasto maior com as amostras de DNA (OLIVEIRA, 2010; NASCIMENTO, SUAREZ & PINHAL, 2010).

Já a técnica de PCR em tempo real, permite a detecção, ciclo a ciclo, com alta sensibilidade e especificidade da intensidade de fluorescência que está sendo emitida em decorrência da amplificação da sequência de DNA alvo, isso possibilita

uma análise comparativa da expressão do gene entre as amostras logo no início da fase exponencial de amplificação, em que não há saturação da amplificação, eliminando um viés da técnica semiquantitativa, onde só era possível analisar ao final da reação não podendo ser feita uma comparação entre as amplificações, verificando se a amplificação ocorreu no mesmo ciclo (indicando que é o mesmo gene que está sendo amplificado) (OLIVEIRA, 2010; NASCIMENTO, SUAREZ & PINHAL, 2010).

Assim, essa pesquisa se dispôs a caracterizar os polimorfismos do CYP2D6 em usuários de psicotrópicos, pois esse conhecimento pode fornecer subsídios importantes para auxiliar no manejo de dosagens e personalização da escolha das medicações utilizadas para o tratamento dos pacientes, promovendo melhor atendimento desta população, educação em saúde, menos gasto para o sistema público de saúde e mais qualidade de vida para o paciente.

3 OBJETIVOS:

3.1 Geral

Avaliar a frequência de polimorfismos do CYP2D6 (*4, *6 e 17*) em usuários da terapêutica com psicotrópicos.

3.2 Específicos

3.2.1 Verificar as condições sociodemográficas e comportamentais da população estudada;

3.2.2 Determinar a prevalência dos polimorfismos da CYP2D6;

3.2.3 Traçar o perfil medicamentoso utilizado por essa população;

3.2.4 Identificar possíveis relações entre o perfil genético e a adequação de dose-resposta.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo descritivo de corte transversal. Os grupos considerados neste trabalho foram todos maiores de 21 anos, os quais faziam uso de medicamentos psicotrópicos, em especial antidepressivos tricíclicos e/ou antipsicóticos. Como critério de exclusão utilizou-se a inexistência de diagnóstico confirmado, em prontuário, de quadros depressivos e de transtornos de ansiedade; e como critério de não inclusão utilizou-se a não frequência ao serviço de saúde (CAPS) de forma sequencial e constante (por pelo menos 3 meses).

4.2 Período e local de estudo

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2016 a maio de 2017, no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS III - Estadual) do Município de São Luís (MA). As análises moleculares de PCR em tempo real foram realizadas nas dependências do Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (BTMA/HUUFMA) nesse mesmo período.

4.3 Amostragem

A amostragem foi aleatória, de acordo com a utilização constante dos fármacos de interesse. Previamente, analisou-se 105 prontuários para identificação das medicações de interesse para o estudo. Após a seleção dos pacientes por medicação e diagnóstico, seguiu-se para as entrevistas. Desses prontuários, 95 apresentaram as medicações de interesse para o estudo (e continham o diagnóstico no prontuário). Durante a coleta das amostras, 27 pacientes recusaram-se a participar do estudo (muitos referiam atividades pessoais e falta de tempo para aguardar/participar da realização da entrevista e das coletas), 9 pacientes tiveram alta do serviço, 16 pacientes mudaram de regime ou faltaram durante os dias de coletas de dados (a equipe não conseguiu obter informações sobre a possibilidade

de contato com essas pessoas - sigilo do serviço de saúde), restando 43 pacientes participantes da pesquisa (Figura 2).

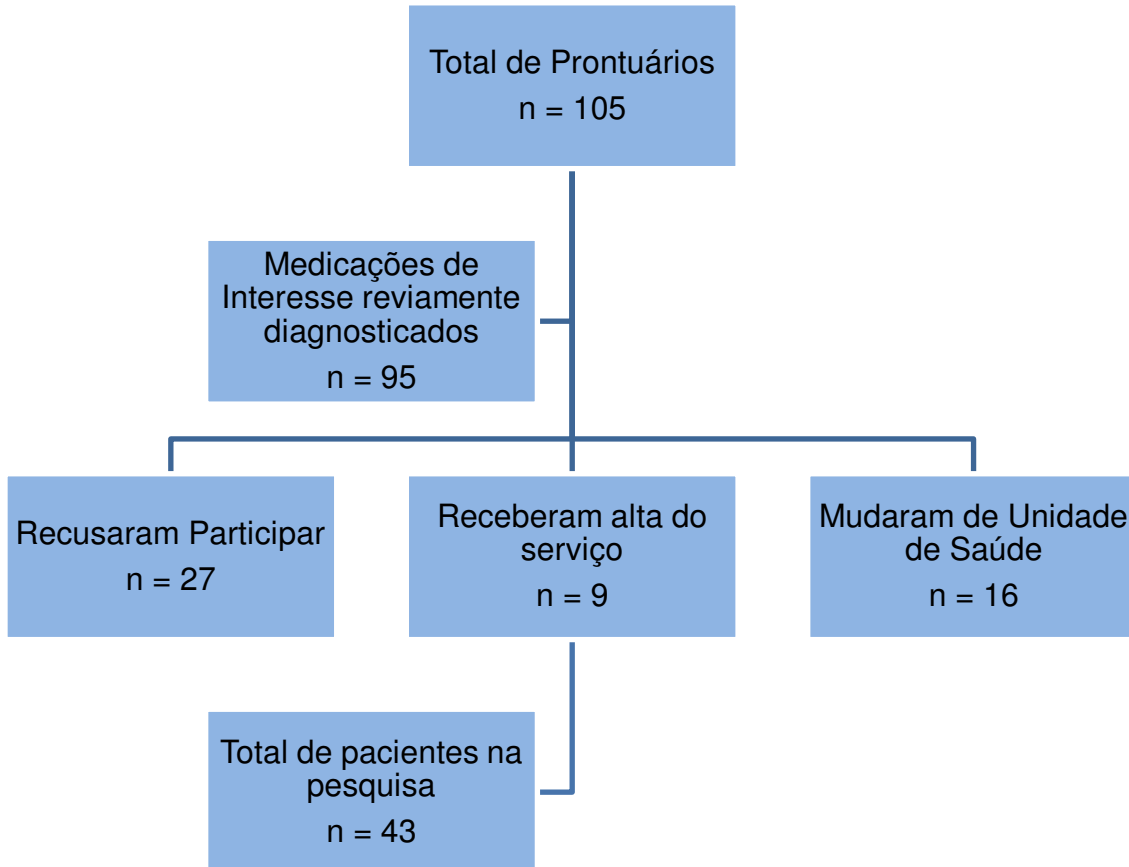


Figura 2. Fluxograma de composição e seleção da amostra dos pacientes do CAPS III.

Fonte: O autor

4.4 Instrumento de coleta e avaliação de dados

Os participantes arrolados para compor a amostra foram submetidos a uma entrevista (um formulário semiestruturado), objetivando coletar características sócio demográficas e perfil medicamentoso. Para complementar as respostas, no que diz respeito à medicação, posologia e diagnóstico, realizou-se a reavaliação dos prontuários. Todos participantes foram submetidos à coleta de células da mucosa oral por meio de swab bucal utilizando-se o DNA Collection Device (QIAGEN Biotechnology®).

4.4.1 Extração e quantificação do Material Genético (DNA)

O DNA das amostras de swab bucal coletadas dos pacientes integrantes da pesquisa foi extraído com o kit de extração denominado QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN Biotechnology®), conforme especificação do fabricante. Todos os DNAs extraídos ficaram armazenados no Biobanco de Tumores e DNA do Maranhão, do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (BTMA/HUUFMA).

Para verificar a concentração de DNA, uma alíquota do material extraído (2uL) foi quantificada através da leitura de absorbância em espectrofotômetro Nanovue (GE®) utilizando comprimento de onda igual a 260 nm. Para se considerar a amostra de DNA adequada para a realização das técnicas, a pureza (possível contaminação com outras proteínas) também foi verificada a partir da leitura de 280 nm. Quando a relação das densidades ópticas (A_{260}/A_{280}) encontrava-se igual ou maior que 1,7 o material foi considerado adequado (puro).



4.4.2 Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real – PCR Real Time

4.4.2.1 Procedimentos Pré PCR

Antes de iniciar o procedimento técnico se faz necessário deixar o material a ser utilizado (pipetas, *ependorfs*, água ultra pura, luvas sem talco, ponteiras) sob UV por 30 minutos para devida esterilização dos mesmos.

- Preparo da amostra

Após a realização da extração e quantificação de DNA, foi realizado o cálculo de diluição (a alta sensibilidade da técnica requer pequenas concentrações de DNA) das amostras, como segue:

DNA Bruto (quantificado)  Dilui para 100ng/uL  Dilui para 2ng/uL

4.4.2.2 PCR em Tempo Real

A reação de PCR em tempo real foi realizada em aparelho StepOne® 48 poços (Thermofisher). As sondas utilizadas para avaliação dos polimorfismos estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1: Identificação das sondas utilizadas para avaliação dos polimorfismos genéticos, alelos 4, 6 e 17 da CYP2D6.

Símbolo do Gene	Código dbSNP	Sequência [VIC/FAM]
CYP2D6*4	rs3892097	AGACCGTTGGGGCGAAAGGGGCGTC[C/T]TGGGGGTGGA
CYP2D6*6	rs5030655	AGGCAGGCGGCCTCCTCGGTCACCC[A/-]CTGCTCCAGCGA
CYP2D6*17	rs28371706	ACGCGGCCCGAAACCCAGGATCTGG[G/A]TGATGGGCACA

O preparo da reação de PCR em tempo real foi feito em fluxo laminar, com preparação do mix de reação de PCR, contendo 4uL de Genotyping Mastermix® e 0,2uL de sonda, depois adicionou-se 3,8uL de DNA diluído em cada poço da placa, dando um total de 8uL de volume final de reação. Um poço era o controle negativo em todas as análises, onde usava-se água ultrapura ao invés de DNA.

Após dar-se um *spin* nas amostras na placa, ela foi introduzida no aparelho e este foi programado para realizar a reação. A ciclagem utilizada foi de 95°C por 10 min (Hold), seguido de 45 ciclos de 92°C por 15 segundos (desnaturação) e 60°C por 60 segundos (anelamento e extensão) (NASCIMENTO, SUAREZ & PINHAL, 2010; JESUS, 2013).

4.5 Análise dos dados

Para a confecção do banco de dados utilizou-se o Office Excel®2010. Os dados foram analisados em média, desvio padrão e frequências (relativas e absolutas). A presença ou ausência dos polimorfismos foi analisada utilizando-se o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (determinação das frequências alélicas em uma determinada população) e comparação com literatura nacional e internacional.

4.6 Fonte de Financiamento

O presente projeto foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), sob TERMO 006976/2014 e TERMO ADITIVO: 012610/2016.

4.7 Aspectos éticos

Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário, da Universidade Federal do Maranhão sob parecer de número 342145. E seguiu o regimento da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sendo que os dados foram coletados apenas após a leitura, compreensão e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

5 RESULTADOS

A média de idade dos participantes foi de 40,98 ($\pm 11,04$) anos, sendo 55,81% (24/43) do sexo masculino e 44,19% (19/43) do sexo feminino. Dentre os participantes verificou-se que 81,39% (35/43) eram solteiros e 88,37% (38/43) se autodeclararam não brancos.

Quanto ao grau de escolaridade, 11,63% (5/43) se declararam analfabetos; 25,58% (11/43) estudaram até o ensino fundamental; 58,14% (25/43) estudaram até o ensino médio e 4,65% (2/43) estudaram até o ensino superior (Tabela 2).

Tabela 2: Distribuição, de acordo com características sociodemográficas e comportamentais, dividido por sexo, dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial III, São Luís/MA, 2017.

Variável	Sexo (%)		Total (%)
	Masculino	Feminino	
Pacientes	24 (55,81)	19 (44,19)	43 (100)
Idade (média \pm desvio padrão)	40,53 ($\pm 11,19$)	42,14 ($\pm 9,59$)	40,98 ($\pm 11,04$)
Etnia	Branco	2 (4,66)	3 (6,97)
	Não Brancos	22 (51,16)	16 (37,21)
Escolaridade	Analfabetos	4 (9,30)	1 (2,33)
	Ensino Fundamental	6 (13,95)	5 (11,63)
	Ensino Médio	15 (34,88)	10 (23,26)
	Ensino Superior	1 (2,33)	1 (2,32)
	Solteiro	19 (44,18)	16 (37,21)
Estado Civil	Não Solteiro	5 (11,63)	3 (6,98)
			8 (18,61)

Quanto ao diagnóstico baseado na CID-10, 62,79% (27/43) dos participantes tinham diagnóstico prévio com F20 e suas subdivisões (esquizofrenia, sendo destes, 13,95% (6/43) tiveram associação de diagnóstico com outro transtorno); 16,27% (7/23) com F31 (diagnóstico de transtorno bipolar e suas subdivisões); 13,95% (6/43) tiveram diagnóstico F10 ou F19 e suas subdivisões (relacionado com o abuso de álcool e outras drogas, respectivamente), sendo que três (6,97%) estavam associados a F20. Os outros 6 pacientes têm diagnósticos associados para transtornos mentais (Tabela 3).

Tabela 3: Lista de diagnóstico dos usuários do Centro de Atenção Psicossocial – III, São Luís/MA, 2017.segundo a CID-10.

Sigla	Descrição	N (%)
F06	Alucinação Orgânica	1 (2,33)
F10.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de álcool – com síndrome de dependência	1 (2,33)
F10.5	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de álcool – com transtorno psicótico	1 (2,33)
F10.7	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de álcool – com transtorno psicótico residual e de início tardio	1 (2,33)
F17.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de tabaco – com síndrome de dependência	1 (2,33)
F18.7	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de solventes voláteis - com transtorno psicótico residual e de início tardio	1 (2,33)
F19.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e uso de outras substâncias psicoativas - com síndrome de dependência	1 (2,33)
F19.3	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e uso de outras substâncias psicoativas - com estado de abstinência	1 (2,33)
F19.7	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e uso de outras substâncias psicoativas – com transtorno psicótico residual ou de início tardio	1 (2,33)
F20	Esquizofrenia paranoide	17 (39,53)
F20.1	Esquizofrenia hebefrênica	1 (2,33)
F20.2	Esquizofrenia catatônica	1 (2,33)
F20.5	Esquizofrenia residual	6 (13,95)
F20.6	Esquizofrenia simples	2 (4,66)
F23.2	Transtornos psicóticos agudos e transitórios - transtorno psicótico esquizofreniforme agudo	1 (2,33)
F25	Transtornos esquizoafetivos	1 (2,33)
F30.1	Episódio Maníaco - sem sintomas psicóticos	1 (2,33)
F31	Transtorno Afetivo Bipolar	3 (6,97)
F31.2	Transtorno Afetivo Bipolar - com episódio atual maníaco com sintomas psicóticos	2 (4,66)
F31.4	Transtorno Afetivo Bipolar - com episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos	2 (4,66)
F33.3	Transtorno depressivo recorrente - com episódio atual grave com sintomas psicóticos	2 (4,66)
F43.1	Reação a estresse grave e transtorno de ajustamento - com estresse pós traumático	1 (2,33)
F44	Transtornos dissociativos (ou conversivos)	1 (2,33)
F71	Retardo mental moderado	1 (2,33)
F72.1	Retardo mental grave - com comprometimento significativo de comportamento, requerendo atenção ou tratamento	1 (2,33)
G40	Epilepsia	2 (4,66)
G70	Miastenia Graves	1 (2,33)

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2011.

No que diz respeito à utilização de medicação, todos os participantes (100%) estavam em consumo diário do antipsicótico haloperidol, sendo que 39,53% (17/43) também utilizavam risperidona e 2,32% (1/43) amitriptilina, todos os três medicamentos são substratos da enzima CYP2D6, dentre outras medicações, como mostra a Tabela 4 (Silva, 2006).

Tabela 4: Medicamentos utilizados diariamente pelos usuários do CAPS III, por classe terapêutica, nome genérico e quantidade de pacientes, São Luís, 2017.

Classes	Medicamentos	N (%)
Anticonvulsivantes	Carbamazepina	2 (4,65)
	Divalproato de sódio	16 (37,20)
	Fenobarbital	3 (6,97)
Antidepressivos	Citalopram	2 (4,65)
	Amitriptilina	1 (2,32)
	Bupropiona	1 (2,32)
	Paroxetina	4 (9,30)
	Fluoxetina	2 (4,65)
Antipsicóticos	Haloperidol	43 (100)
	Risperidona	17 (39,53)
	Levomepromazina	19 (44,18)
	Clorpromazina	8 (18,60)
	Quetiapina	1 (2,32)
	Olanzapina	4 (9,30)
Ansiolíticos	Clonazepam	6 (13,95)
	Diazepam	15 (34,88)
	Lorazepam	2 (4,65)
Anticolinérgicos	Prometazina	39 (90,69)
	Biperideno	1 (2,32)
Estabilizador de Humor	Carbonato de Lítio	8 (18,60)

Verificou-se ainda que 65,2% (28/43) usuários fazem uso de até 4 medicamentos por dia, e 34,8% (15/43) utilizam 5 ou mais, caracterizando polifarmácia (ANDRADE, SILVA FILHO, JUNQUEIRA, 2016) (Tabela 5).

Tabela 5: Quantidade de medicamentos utilizados diariamente pelos usuários do CAPS III, São Luís, 2017.

Quantidade de medicamentos/dia	Sexo (%)		Total (%)
	Masculino	Feminino	
Dois	0	2 (4,65)	2 (4,65)
Três	7 (16,27)	2 (4,65)	9 (20,92)
Quatro	11 (25,58)	6 (13,95)	17 (39,53)
Cinco	2 (4,65)	5 (11,62)	7 (16,27)
Seis	3 (6,97)	4 (9,30)	7 (16,27)
Sete	1 (2,32)	0	1 (2,32)

Quanto aos resultados das análises do polimorfismo genético da CYP2D6, obteve-se para o alelo 4 uma prevalência de 25,48% (11/43), sendo todos em heterozigose. Mesmo apresentando apenas um alelo com o polimorfismo, os pacientes são considerados metabolizadores pobres, pois o alelo 4 promove redução significativa do metabolismo de seus substratos mesmo quando apenas um alelo apresenta esta variação (SAMER et al., 2013).

No que diz respeito ao alelo 17, verificou-se uma prevalência de 9,3% (4/43), também sendo todos heterozigotos, caracterizando-os como metabolizadores intermediários. O polimorfismo CYP2D6*6 não foi encontrado em nenhum participante dessa pesquisa. Levando-se em consideração o equilíbrio de Hardy-Weinberg, a população apresentou-se em equilíbrio (Tabela 6).

Ressalta-se que dois participantes apresentaram os polimorfismos para os alelos *4 e *17 ao mesmo tempo, sendo caracterizados como metabolizadores pobres.

Tabela 6: Presença do polimorfismo CYP2D6 dos alelos *4, *6 e *17 nos pacientes do CAPS III, São Luís/MA, 2017.

CYP2D6 alelo	Frequência Alélica	N (%)	Equilíbrio de Hardy-Weinberg	
4	CC	32 (74,52)	p ²	0,81
	CT**	11 (25,48)	2pq	0,18
	TT***	0	q ²	0,01
	Total	43 (100%)	p ² +2pq+q ²	1
6	AA	43 (100%)	p ²	1
	A-**	0	2pq	0
	--***	0	q ²	0
	Total	43 (100%)	p ² +2pq+q ²	1
17	GG	39 (90,7)	p ²	0,81
	GA**	4 (9,3%)	2pq	0,18
	AA***	0	q ²	0,01
	Total	43 (100%)	p ² +2pq+q ²	1

* - alelo selvagem (não polimórfico) ** - alelo polimórfico heterozigoto *** - alelo polimórfico homozigoto

As Figuras 3 a 5 demonstram os tipos de gráficos encontrados durante as análises pela técnica de PCR em tempo real. Na Figura 3 observa-se o controle negativo. Na Figura 4 verifica-se o alelo selvagem (sem a presença do polimorfismo) representado pela curva VIC, de cor verde e na Figura 5 é possível ver a demonstração gráfica do alelo polimórfico em heterozigose (quando as duas curvas, denominadas VIC, verde, e FAM, azul, de multiplicação exponencial aparecem).

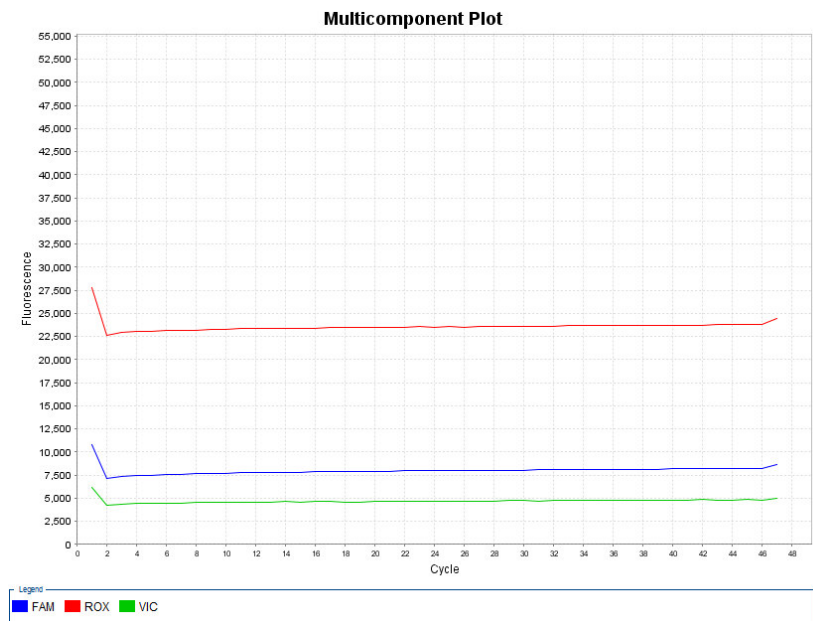


Figura 3: Controle Negativo em equipamento de PCR em tempo real. Nenhuma curva de amplificação formada.

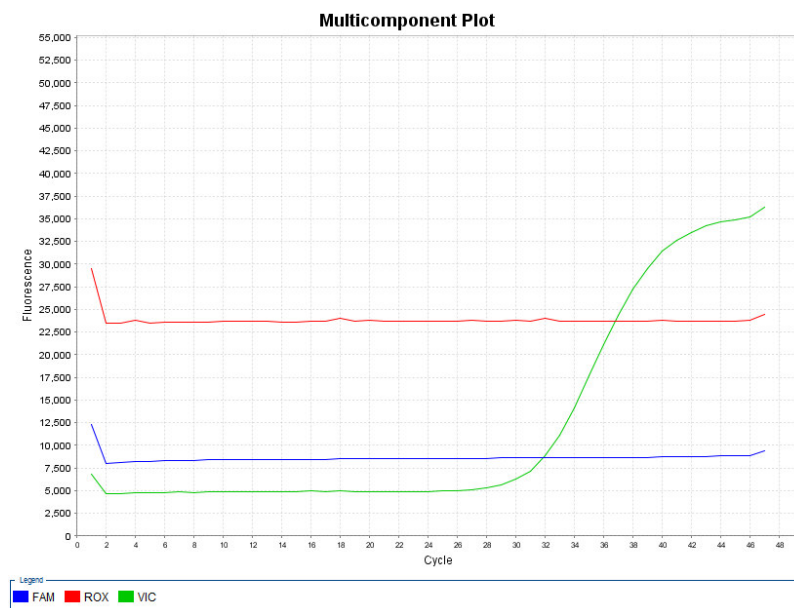


Figura 4: Perfil de amplificação de um indivíduo sem polimorfismo (homozigoto) em equipamento de PCR em tempo real. Curva VIC (verde) de amplificação formada.



Figura 5: Perfil de amplificação de um indivíduo heterozigoto em equipamento de PCR em tempo real. Curvas VIC (verde) e FAM (azul) de amplificação formadas.

6 CONCLUSÃO

Este estudo pôde caracterizar a frequência de polimorfismos do CYP2D6 (*4, *6 e 17*) em usuários em terapêutica com psicotrópicos, incluindo antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos, identificando uma frequência de 25,48% para o alelo 4 e de 9,3% para o alelo 17, em heterozigose, não encontrando nenhum paciente portador do alelo 6.

Quanto ao perfil sócio demográfico e medicamentoso da população, pode-se verificar uma população predominante de homens, com média de 40 anos e com baixa escolaridade (ensino fundamental completo), em uso predominante de antipsicóticos e antidepressivos, uma vez que a maioria dos diagnósticos foi de esquizofrenia.

Esses achados possibilitam maior subsídio para a adequação do tratamento da população em questão, contribuindo assim na maior detecção e possível diminuição dos efeitos adversos causados por essas medicações, principalmente de efeitos extrapiramidais, através da utilização de dose adequada nos intervalos adequados e obtendo-se os melhores níveis de segurança e eficácia de tratamento para os pacientes, objetivando a diminuição dos sintomas e reabilitação do indivíduo à sociedade e a rotina diária, com a menor incidência possível de efeitos adversos, promovendo qualidade de vida para um paciente detentor de uma doença crônica grave.

REFERÊNCIAS

- ABELHA, Lúcia. Depressão, uma questão de saúde pública. **Cad. Saúde Colet.** Rio de Janeiro. v. 22, n. 3, p. 223, 2014.
- ABRAHAM, Benny K.; ADITHAN C. GENETIC POLYMORPHISM OF *CYP2D6* **Indian Journal of Pharmacology.** v. 33, p. 147-169, 2001.
- ANDRADE, K. V. F; BARRETO, Z. D. N. Perfil Farmacoepidemiológico das Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições de Psicofármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. XI, n. 4, p. 72-85, 2014.
- ANDRADE, Kaio Vinicius Freitas de; SILVA FILHO, Cintya da; JUNQUEIRA, Letícia Lima. Prescrição de medicamentos potencialmente inapropriados para idosos: um estudo transversal em instituição psiquiátrica. **J Bras Psiquiatr.** v. 65, n. 2, p. 149-54, 2016.
- BERNARD S, NEVILLE K, NGUYEN A, et al: Inter Ethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the US population: Clinical implications. **Oncologist.** v. 11, p. 126-135, 2006.
- BERTILSSON, LEIF. Clinical relevance of the CYP2D6 polymorphism for the treatment of psychiatric disorders. **International Congress Series.** v. 1244, p. 11–20, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Saúde mental no SUS: os centros de atenção psicossocial.** Brasília. Ministério da Saúde, 86 p., 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde mental. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Cadernos de Atenção Básica, nº 34: Saúde Mental.** Brasília. 176 p. 2013.
- BRASIL, Sistema Único de Saúde. Rede de Atenção Psicossocial – RAPS. **Síndrome tóxicas por neurolépticos: protocolo clínico.** SANTA CATARINA. 2015.
- BRUNTON L.L.; CHABNER B.A.; KNOLLMANN B.C. (Org.). **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 12^a ed. 2012.

CRISAFULLI C., et al. Pharmacokinetics of antidepressants. **Frontiers in Pharmacology**. v. 2, p. 1-21, 2011.

DRUGS.COM [Internet]. https://www.drugs.com/drug_interactions.php Acessado em 10/07/2017.

EUM, Seena; LEE, Adam M.; BISHOP, Jeffrey R. Genetic markers for antipsychotic pharmacotherapy. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 18, n. 3, 2016.

FERNANDES, M.A.; AFFONSO, C.R.G.; SOUSA, L. E. N.; MEDEIROS, M. G.F. Interações medicamentosas entre psicofármacos em um serviço especializado de saúde mental. **Revista Interdisciplinar NOVAFAPI**, Teresina, v. 5, n.1, p. 9-15, Jan-Fev-Mar. 2012.

FREITAS, A; SOUZA, R. Caracterização clínica e sociodemográfica dos usuários de um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). **Revista Baiana de Saúde Pública**. Ilhéus, Bahia, v.34, n.3, p.530-543, 2010.

FLECK M.P., et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Rev. Bras Psiquiatr**. v.31, n.1, p.7-17, 2009.

FRIEDRICH. Deise C., GENRO Júlia P., SORTICA, Vinicius A., et. al. Distribution of CYP2D6 Alleles and Phenotypes in the Brazilian Population. **PLOS ONE**. v. 9, Issue 10. e110691. Outubro, 2014.

GAMARRA, J.G.A. Estudo para a caracterização Genotípica e Fenotípica da atividade enzimática da Subfamília Citocromo P450 CYP 2D6 de voluntários sadios. [tese (Doutorado em Farmacologia)] São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2011.

GESTEIRA A., et al.,. Estudios Farmacogenéticos del Tratamiento com Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas. **Actas. Esp. Psiquiatr**. v. 38, n. 5, p. 301-316, 2010.

GOMES, Rosemeire Kuchiniski; OLIVEIRA, Vera Barros de. Depressão, ansiedade e suporte social em profissionais de enfermagem. **Boletim de Psicologia**, v. LXIII, n. 138, p. 023-033, 2013.

GILLMAN, P.K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British Journal of Pharmacology**. v. 151, p. 737–748, 2007.

GONÇALVES, Amadeu Matos. A doença mental: determinação individual ou construção social. **Millenium – Journal of Education, Technologies, and Health**. n. 32, v. 11, fev, 2006. Acesso em 10/01/2017 link: < <http://revistas.rcaap.pt/millenium/article/view/8400/5991> >.

GONÇALVES, Daniel Almeida. et al. Estudo multicêntrico brasileiro sobre transtornos mentais comuns na atenção primária: prevalência e fatores sociodemográficos relacionados. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 3, p. 623-632, mar, 2014.

GODEIRO JR, C.O.; FELÍCIO, A.C.; PRADO, G.F. Sistema Extrapiramidal: Anatomia e Síndromes Clínicas. **Rev. Neurocienc.** v. 14, n. 1, p. 48-51, 2006.

GREGORI, Manuela de; et al. How and Why to Screen for *CYP2D6* Interindividual Variability in Patients Under Pharmacological Treatments. **Current Drug Metabolism**, v. 11, p. 276-282, 2010.

HICKS J.K., et al., Clinical Pharmacogenetics Implementation consortium Guideline for *CYP2D6* and *CYP2C19* Genotypes and Dosing of Tricyclic Antidepressants. **Clinical Pharmacology and Therapeutics**. p. 1-7, 2013.

JESUS, Jaquelane Silva de. Caracterização molecular de isoformas do citocromo P450 em pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amazonas. Manaus – Amazonas. 101f. 2013.

KIM, Eun-Young, et al. Robust *CYP2D6* genotype assay including copy number variation using multiplex single-base extension for Asian populations. **Clinica Chimica Acta**. n. 411, p. 2043–2048, 2010.

KOSE, Eiji; UNO, Kana & HAYASHI, Hiroyuki. Evaluation of the Expression Profile of Extrapiramidal Symptoms Due to Antipsychotics by Data Mining of Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. **YAKUGAKU ZASSHI - The Pharmaceutical Society of Japan**. v. 137, n. 1, p. 111—120, 2017.

LIMA I.V.M; SOUGEY E.B; FILHO, H.P.V. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. **Rev PsiqClin**. v. 31, n.1, p. 0-43, 2004.

LLERENA, Adrián; BERECZ, Roland; PEÑAS-LLEDÓ, Eva; SÜVEGES, Ágnes; & FARIÑAS, Humberto. Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. **Pharmacogenomics**. v. 14, n. 2, p. 177–194, 2013.

LOPES, Eric Kleber Rocha. Centro de Atenção Psicossocial: desafios e perspectivas em saúde mental. Monografia (Bacharel em Terapia Ocupacional) - Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia, Brasília. 31f. 2013.

MARTINS, Mayra Andrade Cardoso; et al. Perfil dos pacientes atendidos em um centro de atenção psicossocial, em Passos – MG. **Revista de Iniciação Científica da Libertas**. São Sebastião do Paraíso – Minas Gerais. v. 4, n. 2, p. 121-134, Dez, 2014.

METZGER, Ingrid F.; SOUZA-COSTA, Débora C.; TANUS-SANTOS José Eduardo. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina**. Ribeirão Preto. v. 39, n. 4, p. 515-21, 2006.

MIASSO, Adriana Inocenti. et al. Adesão, conhecimento e dificuldades relacionados ao tratamento farmacológico entre pessoas com esquizofrenia. **Rev. Eletr. Enf.** [Internet]. v. 17, n. 2, p. 186-95 abr./jun 2015. Acesso em 11/01/2017. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.5216/ree.v17i2.27636> >.

NASCIMENTO, Sabrina; SUAREZ, Eloah Rabello; PINHAL, Maria Aparecida da Silva. Tecnologia de PCR e RTPCR em tempo real e suas aplicações na área médica. **Rev Bras. Med**, v. 67, supl.10, nov, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de Transtornos mentais e de Comportamento da CID-10**: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 2011.

OLIVEIRA, Tânia Maria dos Santos. **PCR em tempo real: métodos e aplicações**. [Dissertação (Mestrado em Toxicologia e Ecotoxicologia)]. Universidade de Aveiro; Aveiro – Portugal, 2010.

OLIVEIRA, Valdimeire Ferreira de. et. al. Caracterização de pacientes com transtornos mentais atendidos no centro de atenção psicossocial em São Francisco do Conde – Bahia. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 13, n. 2, p. 204-211, mai./ago. 2014.

PROWS, C.A, et al. Drug-Metabolizing Enzyme Genotypes and Aggressive Behavior Treatment Response in Hospitalized Pediatric Psychiatric Patients. **Journal of child and adolescent psychopharmacology**. v. 19, n. 4, p. 385-94, 2009.

RAVYN, Dana, et. al. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. **Schizophrenia Research**. v. 149, p. 1–14, 2013.

ROMEIRO L.A.S; FRAGA C.A.; BARREIRO E.J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão química medicinal. **Química Nova**. v.26. n.3: p. 347-358, 2003.

SAMER, C. F., K. ING LORENZINI, V. ROLLASON, Y. DAALI, J. A. DESMEULES. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. **Mol Diagn Ther**. v. 17, p. 165–184, 2013.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

STOPA, Sheila Rizzato. et al. Prevalência do autorrelato de depressão no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **REV BRAS EPIDEMIOL**. v. 18, suppl. 2, p. 170-180, dez 2015.

SWEN J.J.; et al. Feasibility of pharmacy-initiated pharmacogenomic screening for CYP2D6 and CYP2C19. **Eur. Clin. Pharmacol**. v. 68, p. 363- 370, 2012.

TEH, Lay Kek & BERTILSSON Leif. Pharmacogenomics of CYP2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance. **Drug Metab. Pharmacokinet**. v. 27, n. 1, p. 55-67, 2012.

WANG, Philip S. et al. Treated and untreated prevalence of mental disorders: results from the World Health Organization World Mental Health (WMH) surveys. **Oxford University Press**. aug 2011.

WEIDE J.; HINRICHS J.W.J. The Influence of Cytochrome P450 Pharmacogenetics on Disposition of Common Antidepressant and Antipsychotic Medication. **Clin. Biochem. Rev**. v. 27, p. 17-25, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sixty-fifth world health assembly 2012. Disponível em:

<<http://www.who.int/mediacentre/events/2012/wha65/journal/en/index4.html>>

Acessado em 04 de jan. de 2017.

XU, Qingqing. et. al. Pharmacogenomics can improve antipsychotic treatment in schizophrenia. **Front. Med.** v. 7, n. 2, p. 180–190, 2013.

ANEXOS

Anexo 1 – Questionário

SERVIÇO DE CLÍNICA FARMACÊUTICA	
PERFIL DO PACIENTE	
Unidade de Saúde:	Data e horário da 1ª consulta:
Origem:	Local de atendimento: <input type="checkbox"/> Consultório <input type="checkbox"/> Domicílio
Nome do paciente:	
Data de nascimento:	Idade:
Gênero: <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Feminino	
Escolaridade:	Cor auto declarada:
Ocupação:	Telefone/Contato:
Endereço:	
Com quem mora?	
Limitações: <input type="checkbox"/> Nenhuma <input type="checkbox"/> Locomoção <input type="checkbox"/> Fala <input type="checkbox"/> Visão <input type="checkbox"/> Audição <input type="checkbox"/> Outras:	
Autonomia na gestão dos medicamentos:	
<input type="checkbox"/> Toma medicamentos sem assistência <input type="checkbox"/> Necessita de lembretes ou de assistência <input type="checkbox"/> Incapaz de tomar sozinho	
Tem cuidador? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	Nome: _____
	Parentesco: _____ Telefone: _____
Locais de armazenamento dos medicamentos em casa:	
HISTÓRIA SOCIAL	
Bebidas alcoólicas: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Qual (is)? _____	
Quantidade ingerida: _____ Frequência de uso: _____ Horário de uso: _____ Tempo de uso: _____	
Dependente de álcool? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. A quanto tempo? _____	
Tabaco (cigarro, charuto, narguile): <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Fumava, mas parou há _____	
Se sim qual tabaco usa: _____	
Quantidade / dia _____ Anos de uso _____ Anos / maço: _____ <input type="checkbox"/> Fumante Passivo	
Exercício físico: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. Tipo de atividade: _____	
Duração da Atividade (minutos): _____ Frequência (por semana): _____	
Sente algum incômodo? Qual? _____	
Usuário de drogas ilícitas? : <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim.	
Qual (is): _____	

Frequência diária:	

FARMACOTERAPIA ATUAL															
Princípio ativo / Concentração	Posologia Prescrita	Origem da prescrição	Para que você utiliza?	Posologia utilizada								Tempo de uso	Como funciona p/ você? *		
				Café		Almoço		Lanche		Janta				HD	SN
				A	D	A	D	A	D	A	D			-	-
1.															
2.															
3.															
4.															
5.															
6.															
7.															
8.															
9.															
10.															
11.															
12.															
13.															
14.															
15.															
16.															
17.															

A = antes; D = depois; HD = hora de dormir; SN = se necessário. * Como esse medicamento funciona para você? 1 = Funciona Bem; 2 = Funciona Regular; 3 = Não Funciona Bem; 9 = Não Sei.

ALERGIAS
Alergias conhecidas [] Não [] Sim:
Quais:

ACESSO AOS MEDICAMENTOS		
Setor público	Setor privado	Quanto gasta com medicamentos mensalmente?
<input type="checkbox"/> Unidades de Saúde <input type="checkbox"/> Rede Farmácia Popular <input type="checkbox"/> F. comunitária pública <input type="checkbox"/> F. especial / ambulatorial	<input type="checkbox"/> Farmácias privadas <input type="checkbox"/> Farmácias magistrais <input type="checkbox"/> Programa “Aqui tem Farmácia Popular”	Dificuldades de acesso: <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim:

DADOS CLÍNICOS E EXAMES LABORATORIAIS					
Dados/Exames	Resultado/Data	Resultado/Data	Resultado/Data	Resultado/Data	Resultado/I
Peso					
Altura					
IMC					
Circf. Abdominal					
Quadril					
Relação C/Q					
Pressão Arterial					
Glicemia Capilar					
Colesterol Total					
HDL colesterol					
LDL colesterol					
Não HDLcolesterol					
Triglicerídeos					
Glicemia Jejum					
Insulina					
HOMA					
Hb glicada					
Creatinina					
Ureia					
Ácido Úrico					
Microalbuminúria					
PCR us					

Anexo 2 – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA CYP2D6 EM PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

Pesquisador: SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 16579113.7.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 342.145

Data da Relatoria: 05/07/2013

Apresentação do Projeto:

A depressão é uma enfermidade mental incapacitante que afeta ambos os sexos e atinge cerca de 50% mais as mulheres do que homens. Os transtornos de ansiedade e os eventos depressivos são passíveis de tratamento farmacológico. Apesar de todos os avanços obtidos no desenvolvimento das drogas antidepressivas, a aplicação das mesmas na prática clínica ainda inspira alguns cuidados na adequação da dose-resposta, visto que, existe uma grande variabilidade interindividual, tanto nas concentrações séricas dos medicamentos quanto na resposta clínica a terapia a que os sujeitos são submetidos. Em virtude das variações individuais de resposta ao tratamento farmacológico e as falhas na adesão ao tratamento com antidepressivos, muitas pesquisas têm sido direcionadas a identificação de preditores clínicos eficientes que conduzam a uma farmacoterapia individualizada, proporcionando assim uma melhor escolha do medicamento, evitando a exposição prolongada do indivíduo a uma terapia baseada em tentativa e erro, bem como reduzir as chances de grandes reações adversas. Entre estes estudos, a farmacogenética dos antidepressivos, que relaciona as características genéticas dos indivíduos aos padrões de repostas cinéticos e clínicos apresentado pelos mesmos, tem se mostrado bastante promissora. Nos estudos farmacogenéticos de antidepressivos as enzimas do citocromo P450 (CYPs) tem se mostrado um dos alvos mais significativos nas alterações interindividuais dos parâmetros cinéticos

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 342.145

de resposta às drogas. Assim sendo, esta pesquisa tem como objetivo primário caracterizar a frequência do polimorfismo do CYP2D6 em pacientes usuários de antidepressivos tricíclicos. Este é um estudo transversal, descritivo com amostra aleatória. Será desenvolvido no Banco de Tumores e DNA do Maranhão e os sujeitos da pesquisa serão abordados no Centro de Atenção Psicossocial (CAPS I) de São Luís/MA. Os critérios de inclusão são pessoas, de ambos os sexos, sem distinção de etnia e maiores de 18 anos que fazem uso de medicamentos tricíclicos. Serão excluídos pacientes sem diagnóstico fechado de distúrbios mentais, gestantes, pessoas consideradas incapazes e que necessitem de cuidados hospitalares. Os sujeitos da pesquisa irão responder a um questionário, a fim de que se possa colher características sócio-demográficas e perfil medicamentoso, serão submetidos à aferição da pressão arterial e à coleta de sangue (ou células da mucosa bucal) que será destinado à extração do material genético para análise polimórfica por meio de PCR. A análise dos dados será realizada por meio de média e desvio padrão no que diz respeito aos dados laboratoriais e as frequências ou porcentagens obtidas (ou não) dos polimorfismos estudados. Para análise estatística será utilizado o teste de Shapiro Wilk para verificação da distribuição normal ou não dos dados e posteriormente aplicação de testes paramétricos ou não paramétricos de acordo com o resultado do teste de normalidade (ANOVA ou Kruskal Wallis, respectivamente). Será utilizado um intervalo de confiança de 95%. Utilizar-se-á o programa Epi Info versão 3.3.2, para armazenamento e análise dos dados. A pesquisa tem financiamento próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Caracterizar a frequência de polimorfismos da CYP2D6 (*3, *4, *5, *6 e *10) responsáveis por decréscimo ou anulação da atividade enzimática, em pacientes submetidos à terapêutica com antidepressivos tricíclicos na cidade de São Luís/MA.

Objetivo Secundário:

- Determinar as características sócio-demográficas da população estudada;
- Determinar a prevalência dos polimorfismos da CYP2D6;
- Traçar o perfil medicamentoso utilizado por essa população;
- Determinar possíveis interações medicamentosas;
- Determinar possíveis relações entre o perfil genético e a adequação de dose-resposta da medicação;
- Estimular a educação em saúde e o atendimento farmacoterapêutico.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador informa que os riscos para a participação do sujeito da pesquisa no projeto são mínimos, uma vez que, são decorrentes da punção sanguínea, porém estes são perfeitamente contornáveis e passageiros. Entretanto, caso haja alguma intercorrência, os mesmos serão orientados pelos pesquisadores. Quanto aos benefícios informados pelo pesquisador encontram-se embasados na obtenção dos resultados dos exames laboratoriais por parte dos sujeitos da pesquisa, uma vez que os obterão sem custeio algum, podendo assim, verificar o controle de seus parâmetros biológicos (laboratoriais), juntamente com sua interpretação e explicação dos mesmos quando solicitarem ou quando se façam necessários(exames alterados que necessitarão de encaminhamento médico). Após a caracterização de presença ou não de polimorfismo do CYP o mesmo será informado a cada sujeito da pesquisa, se assim o desejarem (o que será perguntado no ato da assinatura do TCLE) e assim junto com o médico poderá ser realizada alteração ou ajuste na terapêutica. Para os pesquisadores o treinamento e desenvolvimento de uma pesquisa com base científica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de grande relevância, pois possibilitará gerar produção científica na área da farmacogenética (polimorfismo da CYP) e genética de populações, contribuirá para aplicação de tratamentos mais eficazes para pessoas que fazem usos de antidepressivos e irá gerar valiosas informações em áreas multidisciplinares do tema em questão, que se apresentam inexistentes para o Estado do Maranhão e na literatura atual. A metodologia esta de acordo para os objetivos propostos assim como a estatística aplicada para as análises de dados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências da Resolução CNS/MS nº 196/96 em relação aos "Termos de apresentação obrigatória": folha de rosto projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE), orçamento e currículo do pesquisador responsável.

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apresentadas no Parecer 288.993, de 17 de maio de 2013, referente ao projeto de pesquisa intitulado: PREVALÊNCIA DE POLIMORFISMOS DA CYP2D6 EM PACIENTES EM TERAPIA COM ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS , foram todas atendidas pelo pesquisador.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/HU/UFMA



Continuação do Parecer: 342.145

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O PROJETO atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas.

Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente no final da coleta de dados e ao término do estudo.

SAO LUIS, 27 de Julho de 2013

Assinador por:
Dorlene Maria Cardoso de Aquino
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br

Anexo 3 – Termo de Outorga da FAPEMA



ESTADO DO MARANHÃO
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA E AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E
TECNOLÓGICO DO MARANHÃO
TERMO DE OUTORGA E ACEITAÇÃO DE AUXÍLIO

Processo
UNIVERSAL-00768/14

IDENTIFICAÇÃO DO OUTORGANTE

NOME:

FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA E AO DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO DO MARANHÃO
(www.fapema.br)

LEGISLAÇÃO:

LEI COMPLEMENTAR Nº 060 DE 31 DE JANEIRO DE 2003.

ENDEREÇO:

Rua Perdizes, nº 05, Qd 37,

BAIRRO / CEP:

Jardim Renascença / 65075-340

RESPONSÁVEL:

Rosane Nassar Meireles Guerra

CARGO:

DIRETOR(A)-PRESIDENTE

IDENTIFICAÇÃO DO OUTORGADO

NOME: SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO

CPF:

191.554.648-66

IDENTIDADE:

262427771

BANCO

Brasil

Nº AGÊNCIA: Nº CONTA:

4445-8 20.111-1

INSTITUIÇÃO:

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

DEPARTAMENTO:

DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA

ENDEREÇO:

LOTEAMENTO ALTEROSA. RUA 5. QUADRA N. LOTE 7. ED MONTE LOGAN - APT 203

BAIRRO:

CALHAU

CIDADE:

SÃO LUÍS

CEP:

65.071-355

U.F.:

MARANHÃO

FONE FIXO

(98)3083-0401

ENDEREÇO ELETRÔNICO:

sallycris@yahoo.com

IDENTIFICAÇÃO DO AUXÍLIO

SOLICITAÇÃO: UNIVERSAL-00768/14

VIGÊNCIA: 06/08/2014 a 06/08/2016

MODALIDADE:

UNIVERSAL - APOIO A PROJETO DE PESQUISA - UNIVERSAL

EDITAL:

EDITAL FAPEMA Nº 01/2014 UNIVERSAL

TÍTULO DO PROJETO:

POLIMORFISMOS DA ENZIMA CYP2D6 EM USUÁRIOS DE ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

ÁREA / SUBÁREA :

Ciências da Saúde / Farmácia

VALOR DO AUXÍLIO A SER PAGO

DATA LIMITE - RELATÓRIO TÉCNICO / PRESTAÇÃO DE CONTAS	NÚMERO DE PARCELAS	VALOR TOTAL
06/09/2016	02	49.604,00

TERMO: 006976/2014

CLÁUSULAS

- Cláusula 01** - O auxílio será concedido conforme condições estabelecidas pela FAPEMA.
- Cláusula 02** - Para efeito deste Termo, a FAPEMA será doravante denominada OUTORGANTE e o beneficiado, OUTORGADO.
- Cláusula 03** - O auxílio, em hipótese alguma, poderá ser destinado para fins diversos dos especificados neste Termo.
- Cláusula 04** - O OUTORGADO declara conhecer integralmente as regras, condições e exigências estabelecidas no Edital nº 001/2014, comprometendo-se ainda a cumprir as exigências descritas no documento citado.
- Cláusula 05** - O OUTORGADO é o único responsável pela elaboração da prestação de contas do auxílio percebido.
- Cláusula 06** - O OUTORGADO obriga-se a apresentar a OUTORGANTE à prestação de contas no prazo de 30 (trinta) dias após o término da concessão do benefício, conforme as normas contidas no Manual de Prestação de Contas da FAPEMA, disponível no portal (www.fapema.br).
- Cláusula 07** - A não apresentação das prestações de contas e demais documentos pertinentes nos prazos estabelecidos ensejará a devolução dos recursos já percebidos, ficando o OUTORGADO impedido de receber novos benefícios de qualquer natureza junto a OUTORGANTE.
- Cláusula 08** - É proibido ao OUTORGADO efetuar quaisquer despesas fora da vigência avençada no presente Termo.
- Cláusula 09** - O OUTORGADO obriga-se a comunicar, por escrito, à OUTORGANTE, qualquer interrupção das atividades concernentes ao projeto, tais como, mudança de endereço, licença para tratamento de saúde, maternidade, paternidade, etc, no prazo de 5 (cinco) dias antecedentes ao afastamento.
- Cláusula 10** - O OUTORGADO cede, desde logo, seus direitos autorais para acesso livre, por meio de repositórios institucionais ou eletronicamente em caso de livros digitais, respeitado o preconizado na Lei nº. 9.610/98 (Lei dos Direitos Autorais).
- Cláusula 11** - O OUTORGADO declara zelar pela adequada proteção dos direitos de propriedade intelectual que possam resultar do projeto apoiado pela OUTORGANTE.
- Cláusula 12** - O OUTORGADO obriga-se a fazer referência ao apoio da OUTORGANTE em todas as formas de divulgação que resultem, total ou parcialmente, de auxílio objeto desse Termo de Outorga, utilizando a logomarca da FAPEMA, de forma adequada e se responsabilizando, ainda, a disponibilizar o mínimo de 20% da tiragem apoiada pela OUTORGANTE para instituições de ensino, pesquisa e/ou bibliotecas públicas.
- Cláusula 13** - O OUTORGADO aceitará qualquer fiscalização que a FAPEMA julgar conveniente proceder.
- Cláusula 14** - O OUTORGADO na aquisição de materiais permanentes móveis, tais como notebooks; tablets, mas não se limitando a esses, deverá contratar seguro específico do bem sob sua guarda e responsabilidade, até que seja efetuada a doação ou cessão de uso à Instituição. Não fazendo o seguro o Outorgado arcará com a restituição financeira à FAPEMA no caso de sinistro (roubo, furto e perda).
- Cláusula 15** - A OUTORGANTE poderá, a qualquer tempo e a seu exclusivo critério, cancelar ou suspender o auxílio sem que disso resulte direito algum à reclamação ou à indenização para o OUTORGADO.
- Cláusula 16** - Integra o presente Termo, independentemente de sua transcrição no presente documento, o Edital a que se submete o OUTORGADO e o Manual de Prestação de Contas da FAPEMA.
- Cláusula 17** - O presente Termo não cria e não envolve nenhuma espécie de relação empregatícia entre o OUTORGADO e a OUTORGANTE.
- Cláusula 18** - O OUTORGADO declara que aceita, sem restrições, o auxílio como está deferido e se responsabiliza pelo fiel cumprimento do presente Termo e do Edital citado, em todas as suas especificações, cláusulas e condições, sob pena, de assim não fazê-lo, devolver os recursos oriundos deste benefício à OUTORGANTE.
- Cláusula 19** - Fica eleito o foro de São Luís/MA para dirimir questões oriundas do presente ajuste, com renúncia expressa de qualquer outro, por mais privilegiado que seja.
- Cláusula 20** - O presente Termo entrará em vigor na data de sua assinatura.

LOCAL, DATA E ASSINATURA
São Luís (MA), Data: 06 de Agosto de 2014

OUTORGADO

Rosane Nassar Meireles Guerra
DIRETORA PRESIDENTE FAPEMA
OUTORGANTE

TERMO: 006976/2014

7. Primeiro Artigo Científico

7.1 Nome do periódico com sua classificação na [WEBQUALIS](#) da CAPES (A1, A2, B1, B2 ou B3) na área de AVALIAÇÃO MEDICINA II

Journal of Pharmacy and Pharmacology

Impact Factor: 2.405

Online ISSN: 2042-7158

Webqualis Medicina II – B1

7.2 Normas para publicação

Author Guidelines

Contacts for author queries:

Editorial Office (for submission queries and papers under review): JPPedoffice@wiley.com

Production Editor (for accepted and published papers only): jphp@wiley.com

Editorial Policy



***Journal of Pharmacy and Pharmacology* employs a plagiarism detection system. By submitting your manuscript to the Journal you accept that your manuscript may be screened for plagiarism.**

Journal of Pharmacy and Pharmacology considers all manuscripts on the strict condition that they have not been published already, nor are they under consideration for publication or in press elsewhere.

Journal of Pharmacy and Pharmacology publishes manuscripts pertaining to the design, delivery and mechanism of action of drugs and dosage forms with a view to developing and improving current therapeutic drug strategies. The Journal publishes original research papers, critical reviews, mini reviews and short communications. Contributions to *Journal of Pharmacy and Pharmacology* will be subjected to review at the discretion of the Editorial Office and papers accepted may be subject to editorial revision. Decisions regarding acceptability will be made on the basis of the quality of science, the contribution of the work to the field, the suitability of the work for the Journal and the presentation of the manuscript. Contributions submitted by the Journal's Editors and Editorial Board members are subject to the same peer review standards as papers submitted by all other authors. We aim to present authors with an initial decision regarding the acceptability of submitted papers within ten weeks of receipt of the manuscript.

Manuscript Preparation

General guidelines

- All contributing authors of a manuscript should include their full name, affiliation, postal address, telephone and fax numbers and email address on the cover page of the manuscript. One author should be identified as the corresponding author.
- For all manuscripts non-discriminatory (inclusive) language should be used.
- Authors are urged to be succinct, to use the minimum number of tables and figures necessary and to avoid repetition of information between these two media. Given the competition for space within the journal, the length of submission in relation to its likely contribution will be taken into account with regard to acceptability. Guidelines on length are provided below.
- The pages and lines of the manuscript must be numbered.

Ethical guidelines

- Authors should supply a conflict of interest statement with their submitted manuscript, detailing any financial or personal relationships that may bias their work, or a declaration that they have no conflicts of interest to disclose.
- Original research studies involving animals or human volunteers must include details of ethical approval. These should include:

- (a) the name of the Institutional Review Board or Ethics Committee that approved the study and all protocols,
- (b) the date of this approval and
- (c) the number of the certification or document which verified approval of the study.

Identifying details of patients and study participants should be omitted. If identifying information is essential for scientific purposes, or if there is any doubt about the adequacy of the anonymity protection used, the patient (or parent/guardian) must give written informed consent for publication. Authors should provide this statement of informed consent upon submission of the manuscript.

- Manuscripts reporting randomised controlled trials should include a checklist and flowchart in accordance with the [CONSORT Statement](#) guidelines. The checklist should be submitted as a supplementary file, and the flowchart as a figure.
- Systematic reviews must be submitted together with a checklist and flowchart in accordance with the [PRISMA guidelines](#). The checklist should be submitted as a supplementary file, and the flowchart as a figure.

Further information can be found in our [Ethical Guidelines document](#).

The use of Natural Products

In studies that describe the use of natural products, the source organism must be authenticated by an expert and include reference to appropriate voucher specimens. All organisms must be validated taxonomically (in case of non-cultivated plant species <http://www.ipni.org/> or <http://www.theplantlist.org/> need to be used.

Chemical Composition of Extracts from Natural Products

All extracts from natural products should be fully characterised to ensure that full details of the chemical composition is known. For this purpose, separative methods (e.g. HPLC) following by structural elucidation methods are required (e.g.

spectroscopy). Furthermore, an HPLC chromatograph should be included, where appropriate.

Language

Manuscripts are accepted only in English. Authors whose first language is not English are recommended to ask a native speaker to proofread their manuscript before submission. There are also a number of services that provide mentoring, advice and copyediting to support authors unfamiliar with writing academic research papers for publication in international journals. Authors are encouraged to make use of services such as [AuthorAID](#) if necessary.

Format

For ease of submission authors are welcome to submit new manuscripts in a single PDF file, in any format or layout as long as the manuscript is complete and can be used by reviewers. If you are invited to revise your manuscript, or if it is accepted, you will be asked to format your manuscript according to the journal layout style described on this page.

Original research papers

Original research papers should not exceed 4000 words.

Abstract

- Structured abstracts are required for all papers and should include objectives, methods, key findings and conclusions.
- Approximate length: 200 words

Keywords

- Three to six keywords should be supplied for all papers.

Introduction

- An introduction should provide a background to the study (appropriate for an international audience) and should clearly state the specific aims of the study. Please ensure that any abbreviations and all symbols used in equations are fully defined.
- Approximate length: 500-1000 words

Materials and Methods

- This section should describe the materials and methods used in sufficient detail to allow the study to be replicated. Please include details of ethical approval in this section.
- Approximate length: 500-1000 words

Results

- This section should provide detailed response rates. It is essential to include statistical analyses or other indicators to enable assessment of the variance of replicates of the experiments. Data should not be repeated in figures and tables.
- Approximate length: 1000-1500 words

Discussion

- The discussion section should summarise the main findings of the study, followed by a critique of the strengths and limitations of the research. The results should then be discussed in the context of international published literature and the contribution made to the field. Any policy limitations should be included.
- Approximate length: 1000 words

Conclusions

- A brief conclusions section should summarise the salient findings of the study. Authors are strongly advised to emphasise the contribution made to the field by their study in this section.
- Approximate length: 200 words

Tables

- Please keep the number of tables to a minimum.
- Tables should be numbered consecutively (Table 1, Table 2 etc) and each table must start on a separate page at the end of the manuscript.
- Each table must have a title. Each table legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a table, the unit of measurement must be stated.
- Tables should not be ruled.

Figures

- Please keep the number of figures to a minimum.
- Each figure must have a title. Each figure legend, in paragraph form, should briefly describe the content and define any abbreviations used. If values are cited in a figure, the unit of measurement must be stated. Graphs must have clearly labelled axes. A key may be included if appropriate.
- It is in the author's interest to provide the highest quality figure format possible. Please be sure that all imported scanned material is scanned at the appropriate resolution: 1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour.
- Files should be saved as one of the following formats: TIFF (tagged image file format), PostScript or EPS (encapsulated PostScript), and should contain all the necessary font information and the source file of the application (e.g. CorelDraw/Mac, CorelDraw/PC).
- Figures must be saved separate to text. Please do not embed figures in the paper file. The manuscript should indicate the position of the figures (e.g. see Figure 1) and all figures should be numbered consecutively in the order in which they appear in the paper. In multi-part figures, each part should be labelled (e.g. Figure 1(a), Figure 1(b)). The filename for a graphic should be descriptive of the graphic, e.g. Figure1, Figure2a.

- Authors must complete a Colour Work Agreement Form for any colour figures requiring payment. The form can be downloaded as a PDF* (portable document format) file from the home page [here](#). Completed forms must be sent by post/mail to: *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, John Wiley & Sons Ltd, European Distribution Centre, New Era Estate, Oldlands Way, Bognor Regis, West Sussex, PO22 9NQ. Authors should restrict their use of colour to situations where it is necessary on scientific, and not merely cosmetic, grounds. There are a limited number of colour pages within the journal's annual page allowance to be used at the Editor's discretion. *To read PDF files, you must have Acrobat Reader installed.

Acknowledgements and Funding

- Funding acknowledgements should be written in the following form: "This work was supported by the Medical Research Council [grant number xxx]"
- If the research has not been funded by any specific project grant, please include the statement: "This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors"

References

- References in the text are cited sequentially by number. All citations in the text must appear in the reference list and vice versa. The only exceptions to this are manuscripts not yet in press or published online, papers reported at meetings, or personal communications – these should be cited only in the text, not as a formal reference. Authors should get permission from the source to cite personal communications or unpublished work.
- At the end of the manuscript, references should be listed in numerical order as they appear in the text. Serial titles should be abbreviated in accordance with the standard approved abbreviations used by PubMed or BIOSIS. One-word titles are never abbreviated. Article identifiers, such as the Digital Object Identifier (DOI) or PubMed Unique Identifier (PMID), may be included as appropriate. State the references according to the format of the following examples:

Journal references

One author:

Szeto HH. Simultaneous determination of meperidine and normeperidine in biofluids. *J Chromatogr* 1976; 125: 503–510.

Two authors:

Vu-Duc T, Vernay A. Simultaneous detection and quantitation of O6-monoacetylmorphine, morphine and codeine in urine by gas chromatography with nitrogen specific and/or flame ionization detection. *Biomed Chromatogr* 1990; 4(2): 65–69.

Three or more authors: Huestis MA et al. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol* 2000; 4(Suppl.3): 509–521.

Article in press:

Ladines CA et al. Impaired renal D1-like and D2-like dopamine receptor interaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 (in press).

Electronic publication ahead of print:

Teeuwen PHE. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* (accessed 21 November 2007, epub ahead of print).

Online serial:

Margolis PA et al. From concept to application: the impact of a community-wide intervention to improve the delivery of preventive services to children. *Pediatrics* [online] 2001; 108:e42. www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e42 (accessed 20 September 2001).

Corporate author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand . Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282–284.

Anonymous author:

Anon. Coffee drinking and cancer of the pancreas. *BMJ* 1981; 283: 628.

Author with prefix and/or suffix in their name:

Humphreys Jnr, Sir Robert and Adams T. Reference style in the modern age. *J Bib Cit* 2008; 1: 1–10.

Article not in English:

Sokolov S et al. [Studies of neurotropic activity of new compounds isolated from *Rhodiola rosea* L.] *Khim Farm Zh* 1985; 19: 1367–1371 [in Russian].

Book references

Book by a single author or group of authors working together as a single author:

Cole MD, Caddy B. *The Analysis of Drugs of Abuse: An instruction manual*, 2nd edn. New York : Ellis Horwood, 1995.

An edited book:

Hoepfner E et al. eds. *Fiedler Encyclopedia of Excipients for Pharmaceuticals, Cosmetics and Related Areas*, 5th edn. Aulendorf: Editio Cantor Verlag, 2002.

An article in an edited book:

Sanders PA. Aerosol packaging of pharmaceuticals. In: Banker GS, Rhodes CT , eds. *Modern Pharmaceutics*. New York : Marcel Dekker, 1979: 591–626.

A book in a series:

Scott RPW. Chromatographic Detectors – *Design, Function, and Operation*. Chromatographic Science Series, 73, Cazes J, ed. New York : Mercel Dekker, 1966.

Other references

Article in conference proceedings:

Dumasia MC et al. LC/MS analysis of intact steroid conjugates: a preliminary study on the quantification of testosterone sulphate in equine urine. In: Auer DE, Houghton E, eds. *Proceedings of the 11th International Conference of Racing Analysts and Veterinarians*. Newmarket : R & W Publications (Newmarket), 1966: 188–194.

Standard:

ISO 9002. *Quality Systems – Model for Quality Assurance in Production, Installation and Servicing Quality Management System*. Geneva : ISO, 1994.

Offline database or publication:

Dictionary of Natural Products. CD-ROM. London : Chapman & Hall/CRC, 2003.

Milazzo S et al. Laetrile treatment for cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, issue 2. London : Macmillan, 2006.

Dissertation:

Youssef NM . School adjustment of children with congenital heart disease. Pittsburgh , Pennsylvania : University of Pittsburgh , 1988 (dissertation).

Critical reviews

These are normally commissioned by invitation from the Editors but suggestions are welcome. Please contact the [Editorial Office](#) before submitting a review article.

Mini reviews

These are discussion articles of up to 6000 words in length. Please contact the [Editorial Office](#) prior to submission of such articles.

Short communications

Short reports of up to 2000 words (with a maximum of four figures and/or tables) that describe particularly pertinent findings may be submitted as a rapid communication that, once accepted, will receive publishing priority. Authors are asked to include a covering letter outlining why the paper merits rapid publication. Please note that this section is not intended for short studies per se but for findings that should be brought rapidly to the attention of the readership.

Manuscript Submission

All submissions should be made online at the *Journal of Pharmacy and Pharmacology* ScholarOne Manuscripts site

at <http://mc.manuscriptcentral.com/jppharm>. New users will first need to register.

Once logged on to the site as an author, follow the instructions to submit your manuscript. An author tutorial and online help guide are available on this website.

Manuscripts may be submitted in any standard format, including Word, PDF, PostScript, WordPerfect, RTF, TEXT, LaTeX2e and AMSTeX. Multiple files can be uploaded as a single zipped file. All files are automatically combined and converted into a PDF file for the review process. Authors are invited to suggest up to three potential reviewers, together with their contact details (e-mail addresses are essential).

Authors may also identify reviewers that should not be used due to potential conflict of interest, together with the justification for the request.

Copyright Transfer Agreement

If your paper is accepted, the author identified as the formal corresponding author for the paper will receive an email prompting them to login into Author Services; where

via the Wiley Author Licensing Service (WALS) they will be able to complete the license agreement on behalf of all authors on the paper.

For authors signing the copyright transfer agreement

If the OnlineOpen option is not selected the corresponding author will be presented with the copyright transfer agreement (CTA) to sign. The terms and conditions of the CTA can be previewed in the samples associated with the Copyright FAQs below:

CTA Terms and

Conditions: http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp

For authors choosing OnlineOpen

If the OnlineOpen option is selected the corresponding author will have a choice of the following Creative Commons License Open Access Agreements (OAA):

Creative Commons Attribution License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial License OAA

Creative Commons Attribution Non-Commercial -NoDerivs License OAA

To preview the terms and conditions of these open access agreements please visit the Copyright FAQs hosted on Wiley Author

Services http://authorservices.wiley.com/bauthor/faqs_copyright.asp and

visit <http://www.wileyopenaccess.com/details/content/12f25db4c87/Copyright--License.html>.

If you select the OnlineOpen option and your research is funded by The Wellcome Trust and members of the Research Councils UK (RCUK) or the Austrian Science Fund (FWF) you will be given the opportunity to publish your article under a CC-BY license supporting you in complying with your Funder requirements. For more information on this policy and the Journal's compliant self-archiving policy please visit: <http://www.wiley.com/go/funderstatement>.

OnlineOpen

OnlineOpen is available to authors of primary research articles who wish to make their article available to non-subscribers on publication, or whose funding agency requires grantees to archive the final version of their article. With OnlineOpen, the author, the author's funding agency, or the author's institution pays a fee to ensure that the article is made available to non-subscribers upon publication via Wiley InterScience, as well as deposited in the funding agency's preferred archive. For the full list of terms and conditions, see <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-406241.html>.

Any authors wishing to send their paper OnlineOpen will be required to complete the payment form available from our website

at: https://authorservices.wiley.com/bauthor/onlineopen_order.asp. Prior to

acceptance there is no requirement to inform an Editorial Office that you intend to

publish your paper OnlineOpen if you do not wish to. All OnlineOpen articles are

treated in the same way as any other article. They go through the journal's standard

peer-review process and will be accepted or rejected based on their own merit.

Peer Review Process

Initial editorial screening

Submissions will be examined by the Editor to ensure that the manuscript falls within the priority remit of the journal. Those papers that do not fall within this remit will be returned to the author as rapidly as possible to facilitate resubmission to a more suitable publication.

Submission to reviewers

The manuscript will be sent to suitable individuals working in the field who have agreed to review the paper. Authors who have suggested reviewers at the time of submission may usually expect one of these individuals to be contacted, assuming that full contact details have been provided (including email address). At least two sets of reviewers' comments will be utilized.

Initial editorial decision

The Editor will appraise the manuscript in the light of the recommendations made by the reviewers. One of the following decisions will be made:

- accept as received;
- accept subject to satisfactory completion of minor amendments (an editorial report is usually included at this stage)
- reconsider after major revision (full revised manuscript requested)
- reconsider after major revision (response to reviewer's comments requested prior to preparation of a full revised manuscript)
- reject

Papers are judged not only on the presence or absence of flaws to the work, but also on the likely contribution to the field. Those manuscripts that represent only a small incremental increase in the respective knowledge base will not be accepted irrespective of whether the work has been conducted in a sound manner.

Following receipt of the revised paper and/or response to reviewers

The Editor reserves the right to make a decision on the paper without consulting the reviewers for a second time. Members of the Editorial Board may also be consulted at this stage. The final decision will be reported back to the author as quickly as possible. One of the following decisions will be made:

- accept as received
- accept subject to satisfactory completion of requested revisions
- reject

Authors are only entitled to revise their paper twice; if after the second revision the paper is still considered to be unacceptable for publication it will be rejected.

Accepted manuscripts sent to the Production Office

Accepted papers are forwarded to Wiley-Blackwell for processing. The paper may undergo copyediting for readability, consistency and formatting into the journal's style prior to typesetting. PDF proofs will be sent by email to the Corresponding Author for

checking; we ask that you return your corrected proofs as soon as possible. Failure to return the proof promptly will result in delays to the publication of the manuscript. Authors may also be contacted at the copyediting and proofreading stages if queries arise during the production of their manuscript.

Reviewers are thanked and given the opportunity to view the final decision. Once a final decision has been made regarding a manuscript, reviewers have access to this decision and to view the other reviewers' reports for that manuscript.

Proofreading guide

Authors should check their proofs for the following:

- Typesetting or conversion errors
- Figures and tables – position in the text, accurate reproduction and correct legend
- Editing - language, house style, scientific nomenclature

There may be a list of queries attached to your proofs; if so, please make sure that all queries are answered and that the answers are returned with the marked proof.

Marking clear corrections:

- To delete a character, word or block of text, cross out the material and write 'delete' in the margin.
- If something has been marked for deletion and you decide to retain it, underscore the material in the text and write 'stet' in the margin.
- If you wish to add some text, place a Y in the text and write the addition in the margin. If there is not enough room for the addition please attach a separate sheet and indicate clearly where it should be inserted in the text.

Supporting Information (online only)

Additional material such as video clips, lengthy Appendices (e.g. extensive reference lists or mathematical formulae/calculations), etc, that are relevant to a particular article but not suitable or essential for the print edition of the Journal, may also be considered for publication. Please refer to all supporting information in the manuscript using Table S1, Figure S1, etc, and supply such information as separate files (i.e. not embedded within the main manuscript). Further information on suitable file formats etc may be found [here](#).

Author Service

Online production tracking is available for your article through Wiley-Blackwell's Author Services. Author Services enables authors to track their article - once it has been accepted - through the production process to publication online and in print. Authors can check the status of their articles online and choose to receive automated e-mails at key stages of production. The author will receive an e-mail with a unique link that enables them to register and have their article automatically added to the system. Please ensure that a complete e-mail address is provided when submitting

the manuscript. Visit [Wiley-Blackwell Author Services](#) for more details on online production tracking and for a wealth of resources including FAQs and tips on article preparation, submission and more. For more substantial information on the services provided for authors, please see [Wiley-Blackwell Author Services](#).

Early View

Journal of Pharmacy and Pharmacology is covered by Wiley-Blackwell's Early View service. Early View articles are complete full-text articles published online in advance of their publication in a printed issue. Articles are therefore available as soon as they are ready, rather than having to wait for the next scheduled print issue. Early View articles are complete and final. They have been fully reviewed, revised and edited for publication, and the authors' final corrections have been incorporated. Because they are in final form, no changes can be made after online publication. The nature of Early View articles means that they do not yet have volume, issue or page numbers, so Early View articles cannot be cited in the traditional way. They are therefore given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article.

7.3 Artigo Propriamente Dito

Prevalence of enzyme CYP2D6 polymorphism in patients treated with psychotropic medications

FERNANDES, Mauricio Avelar¹; CABRAL, Flavia Vidal Castello Branco²; MONTEIRO, Sally Cristina Moutinho².

¹ – **Farmacêutico Bioquímico - Mestrando em Saúde do Adulto**

² – **Professor(a) do Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto**

ABSTRACT

OBJECTIVE: To characterize the frequency of CYP2D6 polymorphisms (*4, *6 and *17) in users of psychotropic therapy. **METHODS:** Cross - sectional, descriptive study carried out in the city of São Luis – MA. **KEY FINDINGS:** The mean age was 40.98 (\pm 11.04) years, of which 24 (55.81%) were male and 19 (44, 19%) of females. All participants (100%) were on daily use of the antipsychotic haloperidol, 17 (39.53%) patients used risperidone and one (2.32%) patient used amitriptyline. This study had a prevalence of 25.48% for allele 4, and all the patients presented with this polymorphism were heterozygous. For allele 17, this study had a prevalence of 9.3%, also all patients being heterozygous. Allele 6 did not appear in any patient in our study. Two patients presented the polymorphisms for alleles *4 and *17 at the same time. **CONCLUSION:** This study was able to characterize the frequency of CYP2D6 (*4, *6 and 17*) polymorphisms in users of psychotropic therapy, including tricyclic antidepressants and antipsychotics, in addition to contributing to a higher dose / response do medication, ensuring greater safety and efficacy in the use of medicines, improving the quality of life of patients.

Keywords: Mental Health Services, Psychotropic Drugs, Cytochrome P-450 CYP2D6, Genetic Polymorphism

1 INTRODUCTION

Psychotropic medications are considered essential components in the therapeutic plan of psychiatric disorders. However, despite the advances in their development, these drugs still are associated with a great variability of adverse reactions (65-75% of individuals have these reactions)^{1,2,3}.

It is also known that only 30-75% of psychotropic users have good response to treatment. This diversity of responses to pharmacological therapy is not fully understood, but it may be related to the biological variability of the individual, which involves age, sex, ethnicity, comorbidities, genetic factors, among others^{1,2,3}.

In this context, many researches have been directed aimed to the identification of efficient clinical predictors that lead to an individualized, safe and quality pharmacotherapy, providing a better choice of the drug and consequently avoiding prolonged exposure of the individual to a therapy with high odds of adverse reactions^{3,4,5,6}.

Genetic variations, for example, in the genes involved in drug metabolism, normally demonstrate an association with the effectiveness of drug treatment response. The pharmacogenetic evaluation has shown to be promising in clinical practice, since genetic polymorphisms can alter the plasma concentration of the drug^{7,8,9,10}.

Tiwari et al. suggest that the CYP2D6 family is involved in the metabolism of 25% of all prescribed drugs, of which 80% are psychotropic drugs¹¹. Considering this, some studies in the field of pharmacogenetics suggests performing the genotyping before the start of drug use, in order to optimize therapy and decrease the risk of adverse reactions and non-adherence to drug treatment¹².

Due to the individual variations (social background, life experiences and internal world of anxieties and expectations, as well as pharmacogenetics) of response to pharmacological treatment and failure to treatment adherence with psychotropic drugs, several studies have been directed to identifying efficient clinical predictors which lead to a safe, individualized and quality pharmacotherapy, providing a better choice of medication, avoiding a prolonged exposure to trial and error based therapy, as well as reducing the chances of adverse reactions. Among them, the pharmacogenetic evaluation of psychotropic drugs has shown to be very promising, since studies indicate that the individual differences related to the therapeutic responses are usually related to genetic polymorphisms^{3,4,5,6}.

In the pharmacogenetic studies of antidepressants and antipsychotics, cytochrome P450 (CYPs) enzymes have been demonstrated to be one of the most significant targets in the

interindividual alterations of the kinetic parameters of drug response, considering that these enzymes are responsible for an important stage of drug metabolism known as Phase I, they are highly polymorphic and allow the appearance of relevantly distinct phenotypes and are directly involved in the metabolism of many drugs used in the therapeutic arsenal of the treatment of depressive disorders such as tricyclic antidepressants (metabolized by CYPs 2D6, 2C19, 3A4 and 1A2), citalopram, haloperidol and risperidone (2C19, 2D6 and 3A4), trazodone and nefazodone (CYP3A4); Paroxetine (2D6 and 3A4) and sertraline (CYPs 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4) among other drugs^{13,14}.

The identification of CYP2D6 polymorphisms helps in the integration of pharmacogenetics into clinical practice, reinforcing the importance of personalized medicine. This way, the present study aimed to evaluate the frequency of CYP2D6 polymorphisms (alleles *4, *6 and *17) in psychotropic users.

2 METHODS

This is a descriptive study accomplished in a Mental Health Service (Center for Psychosocial Care - III) of a capital city in the Northeast of Brazil (São Luís / Maranhão). Those eligible for the study were users of psychotropic drugs metabolized by CYP2D6 (haloperidol, risperidone), those over 21 years of age with a confirmed psychiatric diagnosis and defined drug therapy (no modifications for at least 3 months).

Data collection was performed from September to December 2016. The molecular analyzes of real-time polymerase chain reaction (PCR) were performed at the Tumor and DNA Bank of Maranhão, from the University Hospital of the Federal University of Maranhão (BTMA / HUUFMA).

All medical records (n = 105) of the users of this Health Service were analyzed. From these, it was identified that 95 patients made continuous use of the psychotropic drugs of interest. During the collection of samples, 27 users refused to participate in the study, 9 were discharged from the service, and 16 changed from therapeutic regimen or were missing during the days of data collection, leaving 43 patients participating in the study.

Patients selected to compose the sample were submitted to collection of oral mucosa cells using the DNA Collection Device (QIAGEN Biotechnology®), and the collection was performed by scraping cells of the cheeks and gingiva, always performing brush rotation to

flake off and increase the amount of cell collected. All participants answered a semi-structured questionnaire, aiming to collect socio-demographic and health characteristics.

The samples of genetic material (ADN) were isolated from the oral cavity cells, following using kit QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN Biotechnology®). The ADN was stored as -20° C and your concentration was determined by spectrophotometry at 260 nm (NanoVue®).

The analyzes of the CYP2D6 genotypes * 4 (rs3892097), * 6 (rs5030655) and * 17 (rs28371706) were performed using TaqMan assays on the StepOne® 48 wells (Thermofisher) using Thermofisher ready probes. The real-time PCR reaction was performed with a final volume of 8 µL containing: 4 µL of Genotyping Mastermix®, 0.2µL of the specific probe and 3.8 µL of diluted DNA (2ng/µL). The cycling used was 95 ° C for 10 min (hold), followed by 45 cycles of 92 ° C for 15 seconds (denaturation) and 60 ° C for 60 seconds (annealing and extension)^{15, 16}. All the tests were performed in duplicate and each plate had negative control of the reaction.

The Office Excel®2010 was used to create the database. Data were analyzed on average, standard deviation and frequencies (relative and absolute). The presence or absence of polymorphisms was analyzed and the Hardy-Weinberg equilibrium was subsequently checked.

This research was approved by the Research Ethics Committee of the University Hospital of the Federal University of Maranhão under opinion number 342145. It followed the regiment of Resolution 466/12 of the National Health Council, and the data were collected only after reading, understanding and signing the Term of Free and Informed Consent (TFIC).

3 RESULTS

The average age of participants was 40.98 (\pm 11.04) years, being 55.81% (24/43) were male and 44.19% (19/43) female. Of these, 81.39% (35/43) were unmarried and 88.37% (38/43) were nonwhite (self-declared). As for education, 11.63% (5/43) reported being analphabet, 25.58% (11/43) studied up to elementary school, 58.14% (25/43) studied through high school and 4.65 % (2/43) studied until higher education (Table 1).

As to the diagnosis based on the International Classification of Diseases (ICD-10)¹⁷, it was verified that 62.79% (27/43) were diagnosed with F20 (schizophrenia) and its subdivisions, 16.27% (7/43) presented a diagnosis of bipolar disorder (F31 - and its

subdivisions); 13.95% (6/43) had a diagnosis related to abuse of alcohol and other drug, which 6.97% (3/43) were associated with F20. The other 6 participants had associated diagnoses for mental disorders.

Regarding the use of medication, all participants (100%) were in daily consumption of the antipsychotic haloperidol, 39.53% (17/43) used risperidone and 2.32% (1/43) used amitriptyline (tricyclic antidepressant), all three drugs are substrates of the enzyme CYP2D6, among other medications, as seen in Table 2¹⁸.

Regarding the results of the analysis of the genetic polymorphism of CYP2D6, a prevalence of 25.48% (11/43) was obtained for allele 4, all of which were heterozygotes. Even with only one allele with the polymorphism, the participants with this polymorphism are considered poor metabolizers, since the allele 4 promotes a significant reduction of the metabolism of its substrates even when only one allele is present of this variation¹.

For the allele 17, a prevalence of 9.3% (4/43) was found, also being all heterozygotes, characterizing them as intermediary metabolizers. The CYP2D6 *6 polymorphism was not found in any of the participants of this study. Considering the Hardy-Weinberg equilibrium, the population was considered in equilibrium (Table 3).

It is important to notice that two participants presented the polymorphisms for alleles * 4 and * 17 at the same time, being characterized as poor metabolizers.

4 DISCUSSION

By evaluating the metabolism of antidepressant and antipsychotic drugs, the genetic polymorphisms of CYP2D6 enzymes (especially alleles 4 and 17) are important in the patients' clinical evaluation, since they are poor metabolizers of the drugs reducing their metabolism and increasing the chances of occurrence of adverse effects^{13, 14}.

Friedrich et al.¹⁹ evaluated the distribution of several alleles in the Brazilian population, among them were the alleles *4 and *17, showing a prevalence of approximately 10% for allele 4 and 5.6% for allele 17. The study of Belfort²⁰ found a prevalence of 24% of allele 4 and 76% of allele 6, in a quilombola community in Maranhão (Brazil). In the present study, a frequency of 25.48% for allele 4 and 9.3% for allele 17 was identified, showing a similar frequency, but above the national average found for both alleles.

In the study of Bagheri et al.²¹, in Iran, there was no presence of allele 4 polymorphism, Tateishi²², found a very low prevalence of allele 4 in the Japanese population

(only in one patient) reinforcing data from the literature that attributed its higher presence in Caucasians.

In the Exome Aggregation Consortium (ExAC) database, where data from allelic frequencies of global genetic variations are stored, the prevalence of allele 4 (in homozygosis) in the Latin population is 4.5% (11/244), and in the African population, it is 9.13% (37/395). The allele 17 has a worldwide homozygous prevalence of 13.09% (265/2024)²³.

Alleles 4 and 6 are more common in Caucasians and allele 17 is more frequent in Africans²⁴ which may indicate the higher prevalence of allele 17 in this study population, since the majority declared themselves non-white (81.39%).

Brazil presents great miscegenation, great territorial area and historical diversity between its regions, presenting a unique characteristic that must take into account. These characteristics are also reflected in the genetic profile of its population, which may justify the great variation of results in studies of genetic polymorphisms, when compared with the literature.

As for the clinical impact on the population, poor metabolizers (PM) for enzyme substrates (as some psychotropic agents) may cause higher risks of intoxication (44% more adverse events with PM than with extensive metabolizers - EM), needing an individual dose adjustment¹.

Participants who presented the polymorphism for allele 4 are considered poor metabolizers (PM), even though they present only one polymorphic allele, which is the importance of identifying them and seeking individualized drug therapy. For allele 17, it would be necessary to present the polymorphism in the two alleles to have a significantly reduction of enzymatic action, since it is an intermediary metabolizer (IM). The major metabolic effect is found with participants who presented the heterozygous polymorphism for both alleles 4 and 17¹.

People who take antipsychotics (haloperidol and risperidone, which are CYP2D6 substrates) and present polymorphisms in the PM alleles, it is recommended to reduce the dose by 50% for patients taking haloperidol, for example. If there is no improvement of the adverse events, it is recommended to change the medication to one that is not a substrate of this enzyme^{1, 25}. In the present study 11 participants could have the dose adjustment as a

recommendation, since they present the polymorphisms of poor metabolism, referring to variations in allele 4^{13,14}.

For risperidone, any PM allele is indicated to switch the medication (or adjust the dose and follow up clinically for dose-response verification, once it has no clinical data indicating a precise dose adjustment for these people)^{1,25,26}.

For the two participants who presented polymorphism in alleles 4 and 17, the literature suggests a change in treatment for classes of drugs that are not metabolized by this enzyme, in order to reduce adverse effects and bring better quality of life to the patient. The suggested medications to replace the antipsychotic agents metabolized by CYP2D6 are: quetiapine, olanzapine, clozapine^{1,25,26}.

Oliveira et al.²⁷ identified among the drug classes the anxiolytics, antipsychotics and antihistamines, as being more prevalent in a city in the state of Bahia. Freitas and Souza²⁸, also in a city in the state of Bahia, found the most commonly used antiepileptic drugs and anticonvulsants (70.4%), followed by neuroleptics (62.6%) and anxiolytics (31.8%), which corroborate the data collected in this research. The most commonly used were antipsychotics haloperidol (100%) and risperidone (39.53%) and anticholinergic promethazine (90.69%), followed by anticonvulsant divalproex sodium (37, 20%).

The large amount of antipsychotic drugs found in this study can be understood by the amount of diagnosis of schizophrenia and bipolar affective disorder in patients²⁹.

An observation made during the research was that many patients use promethazine (anticholinergic) associated with haloperidol (antipsychotic), a practice widely used in Brazil and India, both intramuscularly (more commonly) and orally. Huf; Coutinho and Adams³⁰ have described, in a systematic review, that 5 to 10mg of haloperidol and 25-50mg of promethazine in the clinical treatment is possible to obtain results of tranquilization and numbness in the patients. The same concentrations of these medications were observed in the present study.

The systematic review³⁰ also indicates the importance of this association in terms of effectiveness and safety for the patient when used to deal with episodes of acute aggression with the least possible adverse effects, since the use of haloperidol, in extreme circumstances, has the risk of causing convulsion in one in every hundred patients, with promethazine being able to reduce (or even zero) the risk of acute dystonia. If used alone, haloperidol may prolong periods of aggression and the appearance of important adverse effects, such as

extrapyramidal effects. In patients who metabolize medications more slowly, these effects may be cumulative, leading to intoxications and a higher incidence of these adverse effects.

5 CONCLUSION

This study was able to characterize the frequency of CYP2D6 (* 4, * 6 and 17 *) polymorphisms in users of psychotropic therapy, mainly tricyclic antidepressants and antipsychotics, identifying a frequency of 25.48% for allele 4 and 9.3% for allele 17, and no patient with allele 6 was found.

These findings allow a greater subsidy for the adequacy of the treatment of this population, this way contributing to the greater detection and possible decrease of the adverse effects caused by these medications, especially of extrapyramidal effects, through the use of adequate dose at the appropriate intervals and obtaining the best levels of safety and efficacy of treatment for the patients, aiming at reducing symptoms and rehabilitation of the individual to society and daily routine, with the lowest possible incidence of adverse effects, promoting quality of life for a patient with a severe chronic disease.

Funding

This work was supported by the Foundation for Research and Scientific and Technological Development of Maranhão (FAPEMA), under TERM 006976/2014 and ADDITIVE TERM: 012610/2016.

REFERENCES

- 1 - SAMER, C. F., et al. Applications of CYP450 Testing in the Clinical Setting. **Mol Diagn Ther.** v. 17, p. 165–184, 2013.
- 2 - FLECK M.P., et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (versão integral). **Rev. Bras Psiquiatr.** v.31, n.1, p.7-17, 2009.
- 3 - PROWS, C.A, et al. Drug-Metabolizing Enzyme Genotypes and Aggressive Behavior Treatment Response in Hospitalized Pediatric Psychiatric Patients. **Journal of child and adolescent psychopharmacology.** v. 19, n. 4, p. 385-94, 2009.
- 4 - GILLMAN, P.K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. **British Journal of Pharmacology.** v. 151, p. 737–748, 2007.
- 5 - METZGER, Ingrid F., et al. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. **Medicina.** Ribeirão Preto. v. 39, n. 4, p. 515-21, 2006.

- 6 - LIMA I.V.M, et al. Farmacogenética do tratamento da depressão: busca de marcadores moleculares de boa resposta aos antidepressivos. **Rev PsiqClin**. v. 31, n.1, p. 0-43, 2004.
- 7 - SUZUKI, Y.; et al. CYP2D6 genotype and smoking influence fluvoxamine steady-state concentration in Japanese psychiatric patients: lessons for genotype-phenotype association study design in translational pharmacogenetics. **Journal of Psychopharmacology**, v. 25, p. 908 – 914, 2011.
- 8 - SCHENK, P.W., et al. The CYP2C19 * 17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients. **Pharmacogenomics Journal**, v. 10, p. 219 – 225, 2010.
- 9 - HENDSET, M.; et al. Impact of CYP2D6 genotype on steady-state serum concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in patients using long-acting injectable risperidone. **Journal of Clinical Psychopharmacology**. v. 29, p. 537 – 541, 2009.
- 10 - GUNES, A.; et al. ABCB1 polymorphisms influence steady-state plasma levels of 9-hydroxyrisperidone and risperidone active moiety. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 30, p. 628 – 633, 2008.
- 11 - TIWARI, A.K., et al. Pharmacogenetics of anxiolytic drugs. **Journal of Neural Transmission**, v. 116, p. 667 – 677, 2009.
- 12 - MÜLLER, Daniel J.; et al. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. **International Review of Psychiatr**, v. 25, n. 5, p. 554–571, October 2013.
- 13 - GESTEIRA A., et al.,. Estudos Farmacogenéticos del Tratamiento com Antipsicóticos: Estado actual y perspectivas. **Actas. Esp. Psiquiatr**. v. 38, n. 5, p. 301-316, 2010.
- 14 - CRISAFULLI C., et al. Pharmacokinetics of antidepressants. **Frontiers in Pharmacology**. v. 2, p. 1-21, 2011.
- 15 - NASCIMENTO, Sabrina, et al. Tecnologia de PCR e RTPCR em tempo real e suas aplicações na área médica. **Rev Bras. Med**, v. 67, supl.10, nov, 2010.
- 16 - JESUS, Jaquelane Silva de. Caracterização molecular de isoformas do citocromo P450 em pacientes com malária por *Plasmodium vivax*. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Amazonas. Manaus – Amazonas. 101f. 2013.
- 17 – World Health Organization. **Classificação de Transtornos mentais e de Comportamento da CID-10**: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- 18 - SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

- 19 - FRIEDRICH, Deise C., et al. Distribution of CYP2D6 Alleles and Phenotypes in the Brazilian Population. **PLOS ONE**. v. 9, Issue 10. e110691. Outubro, 2014.
- 20 - BELFORT, Ilka Kassandra Pereira. Frequência dos polimórficos *4, *6 e *10 do gene CYP2D6 em uma comunidade quilombola, Icatu-MA. Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto. Universidade Federal do Maranhão. São Luis – Maranhão. 88f. 2013.
- 21 - BAGHERI, Ali, et al. Prevalence of the *CYP2D6*10* (C100T), *4 (G1846A), and *14 (G1758A) alleles among Iranians of different ethnicities. **Drug Design, Development and Therapy**. v. 9, p. 2627–2634, 2015.
- 22 - TATEISHI, Tomonori. Analysis of the CYP2D6 gene in relation to its metabolic capacity in Japanese men and in comparison with other populations. **International Congress Series**. n. 1244, p. 33–39, 2002.
- 23 - EXAC, EXOME AGGREGATION CONSORTIUM. ExAC Browser pode ser acessado em: <http://exac.broadinstitute.org> , Acesso em 12/07/2017.
- 24 - TEH, Lay Kek & BERTILSSON Leif. Pharmacogenomics of CYP2D6: Molecular Genetics, Interethnic Differences and Clinical Importance. **Drug Metab. Pharmacokinet**. v. 27, n. 1, p. 55-67, 2012.
- 25 - RAVYN, Dana, et. al. CYP450 Pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: A review of the evidence. **Schizophrenia Research**. v. 149, p. 1–14, 2013.
- 26 - LLERENA, Adrián; et al. Pharmacogenetics of clinical response to risperidone. **Pharmacogenomics**. v. 14, n. 2, p. 177–194, 2013.
- 27 - OLIVEIRA, Valdimeire Ferreira de. et. al. Caracterização de pacientes com transtornos mentais atendidos no centro de atenção psicossocial em São Francisco do Conde – Bahia. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 13, n. 2, p. 204-211, mai./ago. 2014.
- 28 - FREITAS, A; SOUZA, R. Caracterização clínica e sociodemográfica dos usuários de um Centro de Atenção Psicossocial (CAPS). **Revista Baiana de Saúde Pública**. Ilhéus, Bahia, v.34, n.3, p.530-543, 2010.
- 29 - SILVEIRA, Jássia Lopes Freitas da; et al. Esquizofrenia e o uso de álcool e outras drogas: perfil epidemiológico. **Rev Rene**, v. 15, n. 3, p. 436-46, maio-junho, 2014.
- 30 - HUF, Gisele; et al. Haloperidol mais prometazina para pacientes agitados – uma revisão sistemática. **Rev. Bras. Psiquiatr**. v. 31, n. 3, p. 265-70, 2009.

Table 1: Distribution according to socio-demographic and behavioral characteristics, divided by sex, of the patients of the Center for Psychosocial Care - III, São Luís / MA, 2017.

Variable	Sex (%)		Total (%)	
	Male	Female		
Subjects	24 (55.81)	19 (44.19)	43 (100)	
Age (average \pm standard deviation)	40.53 (\pm 11.19)	42.14 (\pm 9.59)	40.98 (\pm 11.04)	
Ethnic	White	2 (4.66)	3 (6.97)	5 (11.63)
	Nonwhite	22 (51.16)	16 (37.21)	38 (88.37)
Education	Analphabets	4 (9.30)	1 (2.33)	5 (11.63)
	Elementary school	6 (13.95)	5 (11.63)	11 (25.58)
	High school	15 (34.88)	10 (23.26)	25 (58.14)
	Higher education	1 (2.33)	1 (2.32)	2 (4.65)
Marital status	Single	19 (44.18)	16 (37.21)	35 (81.39)
	Non single	5 (11.63)	3 (6.98)	8 (18.61)

Table 2: Medications consumed by users of the Center for Psychosocial Care - III (CPC III), by therapeutic class, generic name and number of patients.

Therapeutic Class	Drugs	N (%)
Anticonvulsants	Carbamazepine	2 (4.65)
	Divalproex sodium	16 (37.20)
	Phenobarbital	3 (6.97)
Antidepressants	Citalopram	2 (4.65)
	Amitriptyline	1 (2.32)
	Bupropion	1 (2.32)
	Paroxetine	4 (9.30)
	Fluoxetine	2 (4.65)
Antipsychotics	Haloperidol	43 (100)
	Risperidone	17 (39.53)
	Levomepromazine	19 (44.18)
	Chlorpromazine	8 (18.60)
	Quetiapine	1 (2.32)
	Olanzapine	4 (9.30)
Anxiolytics	Clonazepam	6 (13.95)
	Diazepam	15 (34.88)
	Lorazepam	2 (4.65)
Anticholinergics	Promethazine	39 (90.69)
	Biperiden	1 (2.32)
Mood Stabilizer	Lithium carbonate	8 (18.60)

Table 3: Presence of the CYP2D6 polymorphism of the *4, *6 and *17 alleles and the Hardy - Weinberg Equilibrium calculation in Center for Psychosocial Care - III patients, São Luís / MA, 2017.

CYP2D6 allele	Allelic Frequency	N (%)	Hardy-Weinberg Equilibrium	
4	CC	32 (74.52)	p^2	0.81
	CT**	11 (25.48)	$2pq$	0.18
	TT***	0	q^2	0.01
	Total	43 (100%)	$p^2+2pq+q^2$	1
6	AA	43 (100%)	p^2	1
	A-**	0	$2pq$	0
	--***	0	q^2	0
	Total	43 (100%)	$p^2+2pq+q^2$	1
17	GG	39 (90.7)	p^2	0.81
	GA**	4 (9.3%)	$2pq$	0.18
	AA***	0	q^2	0,01
	Total	43 (100%)	$p^2+2pq+q^2$	1

* - allele wild type (Non-polymorphic) ** - Heterozygous polymorphic allele *** - Homozygous polymorphic allele

8 Segundo Artigo Científico

8.1 Nome do periódico com sua classificação na [WEBQUALIS](#) da CAPES na área de AVALIAÇÃO MEDICINA II

JOURNAL OF HEALTH & BIOLOGICAL SCIENCES

Online ISSN: 2317-3076

Webqualis Medicina II – B5

8.2 Normas para publicação

Submissões

- [Submissões Online](#)
- [Diretrizes para Autores](#)
- [Declaração de Direito Autoral](#)
- [Política de Privacidade](#)

Submissões Online

Já possui um login/senha de acesso à revista Journal of Health & Biological Sciences?

[ACESSO](#)

Não tem login/senha?

[ACESSE A PÁGINA DE CADASTRO](#)

O cadastro no sistema e posterior acesso, por meio de login e senha, são obrigatórios para a submissão de trabalhos, bem como para acompanhar o processo editorial em curso.

Diretrizes para Autores

POLÍTICA CONTRA PLÁGIO E MÁ-CONDUTAS EM PESQUISA

Informamos os artigos publicados por esta revista estar em conformidade com as diretrizes do [COPE](#) (*Committee on Publication Ethics*), que visam incentivar a

identificação de plágio, más práticas, fraudes, possíveis violações de ética e abertura de processos, indicamos:

1. Os autores devem visitar o website do COPE <http://publicationethics.org>, que contém informações para autores e editores sobre a ética em pesquisa;

2. Antes da submissão, os autores devem seguir os seguintes critérios:

- artigos que contenham aquisição de dados ou análise e interpretação de dados de outras publicações devem referenciá-las de maneira explícita;
- na redação de artigos que contenham uma revisão crítica do conteúdo intelectual de outros autores, estes deverão ser devidamente citados;
- todos os autores devem atender os critérios de autoria inédita do artigo e nenhum dos pesquisadores envolvidos na pesquisa poderá ser omitido da lista de autores;
- a aprovação final do artigo será feita pelos editores e conselho editorial.

3. Para responder aos critérios, serão realizados os seguintes procedimentos:

- a) Os editores avaliarão os manuscritos pelo site [Plagiarism detect](#) ou [Plagium](#) logo após a submissão;
- b) Com os resultados, os editores e conselho editorial decidirão se o manuscrito será enviado para revisão por pares que também realizarão avaliações;
- c) Após o aceite e antes da publicação, os artigos poderão ser avaliados novamente.

ORIENTAÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos a serem considerados para publicação no **Journal of Health & Biological Sciences - JHBS** devem ser submetidos por via eletrônica.

Para submeter artigos é necessário prévio cadastro através do link: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/user/register>

Para os que já possuem cadastro, somente serão aceitas submissões eletrônicas dos artigos, no seguinte endereço: <http://201.20.109.36:2627/index.php/medicina/author/submit/1>

Por meio desse serviço os autores podem submeter o artigo e acompanhar o status do mesmo durante todo o processo editorial. Essa forma de submissão garante maior rapidez e segurança na submissão do seu manuscrito, agilizando o processo de avaliação.

O autor deve escolher uma categoria para o manuscrito (Artigos Originais, Artigos de Revisão, Comunicações Breves, Relatos de Casos, Imagens ou Obituários). A responsabilidade pelo conteúdo do manuscrito é inteiramente do autor e seus co-autores.

Durante o processo de submissão do artigo os autores devem anexar os seguintes documentos:

- a) Declaração de responsabilidade pelo manuscrito a ser enviado, assegurando que o material não foi publicado ou está sob consideração por outro periódico científico.
- b) A declaração de transferência de Direitos Autorais deve ser enviada para a Secretaria Editorial somente após a aceitação do manuscrito para publicação na revista.
- c) Declaração de conflito de interesses que possam interferir no resultado da pesquisa.
- d) Parecer de comitê de ética reconhecido pelo Comitê Nacional de Saúde (CNS) - para estudos de experimentação humana e animal.

Com relação a reenvio e revisões, a revista diferencia entre:

- a) Manuscritos que foram rejeitados;
- b) Manuscritos que serão reavaliados após a realização das correções que forem solicitadas aos autores.

No caso de reenvio, o autor é informado que seu trabalho foi rejeitado e se desejar que os editores reconsiderem tal decisão, o autor poderá fazer as alterações que julgar necessárias e reenviá-las. Contudo, será uma nova submissão, portanto, será gerado um novo número para o manuscrito no sistema.

Em caso de revisão, o autor deve refazer e/ou alterar seu manuscrito com base nas recomendações e sugestões dos revisores. Em seguida, o autor deve devolver o arquivo para uma segunda análise, não se esquecendo de informar o mesmo número atribuído para o manuscrito, para que assim possamos informar o parecer final (aceitação ou rejeição).

Serão enviadas provas ao autor correspondente para que o texto seja cuidadosamente conferido. Mudanças ou edições ao manuscrito editado não serão permitidas nesta etapa do processo de edição. Os autores deverão devolver as provas corrigidas dentro do prazo máximo de 5 (cinco) dias úteis após serem recebidas.

Os artigos aceitos comporão os números da revista obedecendo ao cronograma em que foram submetidos, revisados e aceitos ou ainda a critério do corpo editorial.

Custos de Publicação

Não haverá custos de publicação.

Idiomas

Os artigos podem ser redigidos em Português, Inglês ou Espanhol. A revista, a depender do campo do artigo, pode oferecer o serviço de tradução para língua inglesa, sem custos para os autores. Quando traduzidos para a língua inglesa sugerimos que o texto seja revisado por alguém que tenha o inglês como primeira língua e que, preferencialmente, seja um cientista da área.

Tipos de manuscrito e formatação

1. **Artigos Originais:** devem relatar pesquisas originais que não tenham sido publicadas ou submetidas para publicação em quaisquer outros periódicos científicos. Devem ser resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental ou conceitual. No caso de Ensaio Clínico, o manuscrito deve ser acompanhado pelo número e órgão de registro do ensaio clínico. Estes requisitos estão de acordo com BIREME/OPAS/OMS e o Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) e do Workshop ICTPR. O limite de palavras é de 3.500 (excluindo resumo e referências); resumo com até 250 palavras, estruturado com os tópicos Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. Serão permitidos até cinco ilustrações (tabelas e figuras). No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Deverá ter no máximo 30 referências.
2. **Artigos de Revisão:** devem ser uma análise crítica de avanços recentes e não apenas revisão da literatura. Serão considerados apenas os artigos de revisão que forem convidados pelo editor. Devem ter resumo estruturado com até 250 palavras, máximo de 3.500 palavras, cinco ilustrações (tabelas e figuras), com a mesma formatação do artigo original. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Deverá ter no máximo 40 referências.
3. **Comunicações Breves:** devem ser relatos sobre novos resultados interessantes dentro da área de abrangência da revista. Devem ter no máximo 2.000 palavras, mesma formatação do artigo original, incluindo o resumo e abstract estruturados com os subitens introdução, métodos, resultados e conclusões, e com até 15 referências. Um máximo de duas ilustrações (tabelas e figuras) é permitido. Devem ter resumo com no máximo 100 palavras. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Não colocar no corpo do manuscrito os tópicos introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.
4. **Relato de Casos:** devem ser relatos breves com extensão máxima de 1.500 palavras, com máximo de três ilustrações (tabelas e figuras), até 15 referências, resumo e abstract não estruturados e com no máximo 100 palavras. No mínimo três palavras-chaves devem ser fornecidas e no máximo cinco. Colocar no corpo do manuscrito os tópicos Introdução, Relato do Caso, Discussão e Referências.

5. **Imagens:** até cinco figuras com a melhor qualidade possível. Apenas quatro autores e até cinco referências (não citadas no texto) são permitidas. O tamanho máximo é de 300 palavras com ênfase na descrição da figura. Os temas devem envolver alguma lição clínica, contendo título e a descrição das figuras. Podem ser preferencialmente em doenças infecciosas, biologia molecular e genética. Deverá ter até 15 referências.
6. **Obituário:** devem ser escritos preferencialmente por um colega de profissão e destacar o perfil científico e a contribuição do profissional falecido.

Preparo dos manuscritos

Devem ser digitados em extensão .doc, .txt ou .rtf, fonte *Times New Roman*, tamanho 12, com espaçamento duplo em todo o documento (incluindo resumo, agradecimentos, referências e tabelas), com margens de 2,5 cm. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito. Evitar ao máximo as abreviações e siglas. Em determinados casos, sugere-se que na primeira aparição no texto, deve-se colocar por extenso e a abreviatura e/ou sigla entre parênteses. Exemplo: Febre Hemorrágica do Dengue (FHD).

Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado. Se essenciais, podem ser incorporados em local apropriado no texto, entre parênteses da seguinte forma: (DB Rolim: Comunicação Pessoal, 2011) ou (Oliveira-Lima JW: dados não publicados).

Os critérios éticos da pesquisa devem ser respeitados. Para tanto, os autores devem explicitar que a pesquisa foi conduzida dentro dos padrões exigidos pela Declaração de Helsinque e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição onde a pesquisa foi realizada, com seu respectivo número de aprovação.

Ao final do artigo, declarar se há ou não conflito de interesses.

O manuscrito deve conter:

Título: deve ser conciso, claro e o mais informativo possível. Não deve conter abreviações e não deve exceder a 200 caracteres, incluindo espaços. Deve ser apresentada a versão do título em **inglês**.

Título Resumido: no máximo 70 caracteres, para fins de legenda nas páginas impressas.

Autores: deve incluir o nome dos autores na ordem direta e sem abreviações, graduações mais elevadas possuídas, afiliações, assim como registros em Bases como ORCID e ResearchID, caso tenham (o registro ORCID e ResearchID podem ser obtidos, gratuitamente, através do site <http://orcid.org> e <http://www.researcherid.com/>, respectivamente); acompanhadas do respectivo endereço com informação de contato (telefone, endereço e e-mail para o autor correspondente) e todos os coautores. Os autores devem garantir que o manuscrito não foi previamente publicado ou não está sendo considerado para publicação em outro periódico. Os autores podem ser convidados a fornecer os nomes e contatos de três potenciais revisores imparciais.

Resumo Estruturado: deve condensar os resultados obtidos e as principais conclusões de tal forma que um leitor, não familiarizado com o assunto tratado no texto, consiga entender as principais implicações do artigo. O resumo não deve exceder 250 palavras (100 palavras no caso de comunicações breves) e abreviações devem ser evitadas. Deve ser subdivido em: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusões. Para os textos em Língua portuguesa, deve ser apresentada também a versão em inglês (**Abstract**) ou em espanhol (**Resumen**).

Palavras-chave: imediatamente abaixo do resumo estruturado, de acordo com o tipo de artigo submetido, devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para os **Keywords** (descriptors). Devem ser separados por ponto. Os descritores devem ser extraídos dos “Descritores em Ciências da Saúde” (DeCS): <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês, e do “Medical Subject Headings” (MeSH): www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês.

Introdução: deve ser sucinta e destacar os propósitos da investigação, além da relação com outros trabalhos na área. Uma extensa revisão de literatura não é

recomendada, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.

Métodos: devem ser suficientemente detalhados para que os leitores e revisores possam compreender precisamente o que foi feito e permitir que seja repetido por outros. Técnicas-padrões precisam apenas ser citadas.

Aspectos Éticos: em caso de experimentos envolvendo seres humanos, indicar se os procedimentos realizados estão em acordo com os padrões éticos do comitê de experimentação humana responsável (institucional, regional ou nacional) e com a Declaração de Helsinki de 1964, revisada em 2000. Quando do relato de experimentos em animais, indicar se seguiu um guia do conselho nacional de pesquisa, ou qualquer lei sobre o cuidado e uso de animais em laboratório foram seguidas. Deve também citar aprovação de Comitê de Ética.

Resultados: devem ser um relato conciso da nova informação. Evitar repetir no texto os dados apresentados em tabelas e ilustrações.

Discussão: deve relacionar-se diretamente com o estudo que está sendo relatado. Não incluir uma revisão geral sobre o assunto, evitando que se torne excessivamente longa.

Agradecimentos: devem ser curtos, concisos e restritos a aqueles realmente necessários, e, no caso de órgãos de fomento não usar siglas. Deve haver permissão expressa dos nomeados. Aqui devem ser informados todos os tipos de fomento recebidos de agências de fomento ou demais órgãos ou instituições financiadoras da pesquisa. Informar também a existência de bolsas de Iniciação Científica, Mestrado ou Doutorado.

Conflitos de Interesse: todos os autores devem revelar qualquer tipo de conflito de interesse existente durante o desenvolvimento do estudo.

Nomenclatura: O uso da nomenclatura padronizada em todos os campos da ciência e da medicina é um passo essencial para a integração e ligação de informação científica na literatura publicada. Recomendamos o uso de nomenclatura correta e estabelecida sempre que possível:

- Nós incentivamos o uso do Sistema Internacional de Unidades ([SI](#)). Quando não for utilizado exclusivamente este, por favor fornecer o valor SI entre parênteses após cada valor.
- Os nomes das espécies deve estar em itálico (por exemplo, *Homo sapiens*) e devem ser escritos na íntegra o nome completo do gênero e das espécies, tanto no título do manuscrito como também na primeira menção de um organismo no texto. Depois disso, a primeira letra do nome do gênero, seguindo-se do nome completo das espécies podem ser utilizados.
- Genes, mutações, genótipos e alelos devem ser indicados em itálico. Use o nome recomendado pela consulta ao banco de dados de nomenclatura genética apropriada. Para genes humanos sugerimos a base de dados [HUGO](#). Por vezes é conveniente indicar os sinônimos para o gene da primeira vez que aparece no texto. Prefixos de genes, tais como aqueles usados para oncogenes ou localização celular deve ser mostrada em romano: v-fes, c-MYC, etc.
- Para facilitar a identificação de substâncias ou ingredientes farmacêuticos ativos recomenda-se a o uso da International Nonproprietary Names - INN (também conhecida como rINN). Cada INN é um nome único que é reconhecido mundialmente, além disso, é de propriedade pública. Para saber mais, acesse: <http://www.who.int/medicines/services/inn/en/>.

Referências: As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* (<http://www.icmje.org>). Consulte também: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus

(<http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>).

Exemplos:

Artigo (Revista impressa)

Zamboni CB, Suzuki MF, Metairon S, Carvalho MDF, Sant'Anna OA. Investigation of whole blood of SJL/J mice using neutron activation analysis. *J Radio analytical Nucl Chem.* 2009; 281(6):97-99.

Artigo na internet

Alves WF, Aguiar EE, Guimarães SB, da Silva Filho AR, Pinheiro PM, Soares GSD, et al. I-Alanyl – Glutamine preoperative infusion in patients with critical limb ischemis subjected to distal revascularization reduces tissue damage and protects from oxidative stress. *Ann Vasc Surg* [internet]. 2010 Abr 5 [acesso em 3 Fev 2011]; 24(4):461-7. Disponível

em: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/0890-5096/PIIS089050961000018X.pdf>.

Artigo na internet com DOI:

Correia LL, Silveira DMI, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL, et al . Prevalência e determinantes de obesidade e sobrepeso em mulheres em idade reprodutiva residentes na região semiárida do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2011 Jan [acesso em 3 Fev 2012]; 16(1):133-145. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232011000100017&lng=en)

81232011000100017&lng=en.

DOI:[http://dx.doi.org/10.1590/S1413-](http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000100017)

[81232011000100017](http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232011000100017).

Artigo com indicação na PubMed:

Cavalcanti LP, de Paula FJ, Pontes RJ, Heukelbach J, Lima JW. Survival of larvivorous fish used for biological control of *Aedes aegypti* larvae in domestic containers with different chlorine concentrations. *J Med Entomol.* 2009 Jul; 46(4):841-4. PubMed PMID: 19645286.

Livros

Autor pessoal

Minayo MCS. *Pesquisa social: teoria, método e criatividade.* 22. ed. Petrópolis: Vozes; 2003.

Autor(es) editor(es), coordenador(es), entre outros

Silva AC, Carvalho HMB, Campos JS, Sampaio TC, coordenadores. Livro do médico de família. Fortaleza: Faculdade Christus; 2008. 558 p.

Livro com informação de edição

Silva Filho AR, Leitão AMF, Bruno JA, Sena JIN. Atlas-texto de anatomia humana. 2. ed. Fortaleza: Faculdade Christus; 2011. 251 p.

Capítulo de livro

Silva Filho AR, Leitão AMR, Barreto JA, Freire TL. Anatomia aplicada ao exame ginecológico. In: Magalhães MLC, Medeiros FC, Pinheiro LS, Valente PV, coordenadores. Ginecologia baseada em problemas. Fortaleza: Faculdade Christus; 2011. p. 23-34.

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Anais de Congressos

Carvalho MDF, Moura TB, Oliveira RGS, Ribeiro E, Arruda AP, Carvalho KM. Estudo molecular das mutações DF508, G542X, G551D, R553X, N1303K, R1162X e 2183AAG em pacientes com fibrose cística do Estado do Ceará. In: Anais do 50º Congresso Brasileiro de Genética; 2004; Florianópolis. Santa Catarina: Sociedade Brasileira de Genética; 2004. p. 627-629.

Teodora R, Franco FB, Aguiar YP. Não sei o que e como fazer... A vítima de *bullying* nas representações de alunos da escola básica. In: Anais do 9º Congresso Nacional de Educação – EDUCRERE, 3. Encontro Sul Brasileiro de Psicopedagogia; 2009; Curitiba: Pontifícia Universidade Católica do Paraná; 2009. p. 9582-9598.

Trabalhos acadêmicos

Rocha JLC. Efeitos da Mitomicina-C tópica em queimadura de camundongos [dissertação de mestrado]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará; 2010.

Tannouri AJR, Silveira PG. Campanha de prevenção do AVC: doença carotídea extracerebral na população da grande Florianópolis [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina. Curso de Medicina. Departamento de Clínica Médica; 2005.

Citações no texto: Devem ser acompanhadas do número correspondente, em expoente ou sobrescrito, seguindo a sequência numérica da citação no texto que aparece pela primeira vez. Não devem ser utilizados parênteses, colchetes e similares. O número da citação pode ser acompanhado ou não do(s) nome(s) do(s) autor(es) e ano de publicação. Se forem citados dois autores, ambos são ligados pela conjunção "e".

Citar todos os autores da obra se forem até seis. Se houver mais de 6 (seis) autores, citar os seis primeiros seguidos da expressão *et al.* As abreviações das revistas devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline (Consulte: <http://www2.bg.am.poznan.pl/czasopisma/medicus.php?lang=eng> ou <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>). Só serão aceitas citações de revistas indexadas, ou, em caso de livros, que possuam registro ISBN (International Standard Book Number).

Os editores estimulam a citação de artigos publicados no Journal of Health & Biological Sciences.

São de responsabilidade do(s) autor(es) do manuscrito a exatidão das referências constantes da listagem e a correta citação no texto.

Exemplos de citação:

According to Pamplona et al (2010), Dengue hemorrhagic fever has been bringing great public health challenges for Brazil. The impact of a health problem can be measured by its severity and by the social value that it represents for society, i.e., by its actual or potential impact and its repercussion on socioeconomic development⁹.

The hospital lethality rate due to DHF in Recife was 6.8%, with progression to death in around 11 days after the first symptoms³. This was close to the data found in the present study. In the studies conducted in Recife and Cuba^{3,11} ...

Para mais exemplos de modelos de citação, consulte também: <http://www.library.uq.edu.au/training/citation/vancouv.pdf>

Figuras: as ilustrações (fotografias, desenhos, gráficos, etc.), devem ser citadas como figuras. Devem preferencialmente ser submetidas em alta resolução em formato TIFF, ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos (Ex: Figura 1), na ordem em que foram citadas no texto; devem ser identificadas fora do texto, por número e título abreviado do trabalho. As legendas devem ser apresentadas ao final da figura; as ilustrações devem ser suficientemente claras, com resolução mínima de 300 dpi. Se houver figura extraída de outro trabalho, previamente publicado, os autores devem solicitar autorização, por escrito, para sua reprodução. Estas autorizações devem acompanhar os manuscritos submetidos à publicação. Dá-se preferência a figuras originais, produzidas pelos próprios autores.

Os gráficos devem ser salvos com a extensão .xls ou .doc. Não devem ser copiados ou colados de um programa para o outro. Não se aceitam gráficos apresentados com as linhas de grade, e os elementos (barras, círculos) não podem apresentar volume (3-D). Nas legendas das figuras, os símbolos, flechas, números, letras e outros sinais devem ser identificados e seu significado esclarecido.

Os mapas devem ser vetorizados (desenhados) profissionalmente utilizando o Corel Draw ou Illustrator, em alta resolução e suas dimensões não devem ultrapassar 21,5 x 28,0 cm.

As fotografias e algumas imagens mais complexas devem ser enviadas com boa resolução (mínimo de 300dpi) no formato TIFF, preferencialmente, preparadas utilizando o Adobe Photoshop. Devem ser enviadas sob forma de documento suplementar e não podem exceder 2 MB.

As legendas das figuras enviadas como anexo devem ser colocadas, com a respectiva numeração, no final do texto principal do artigo, após as referências, e também nos metadados do documento suplementar, conforme as instruções que

serão fornecidas no momento da submissão. As legendas devem ser sucintas, porém auto-explicativas, com informações claras, de forma a dispensar consulta ao texto.

Tabelas: as tabelas com suas legendas devem ser digitadas com espaçamento duplo, com um título curto e descritivo e submetido online em um arquivo separado como um documento suplementar. Todas as tabelas devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. A legenda deve aparecer em sua parte superior, precedida pela palavra "Tabela", seguida do número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos arábicos (ex: Tabela 1, Tabela 2 etc). Devem constar, de preferência, informações do tratamento estatístico. Os títulos das tabelas devem ser auto-explicativos, de forma que as tabelas sejam compreendidas dispensando consulta ao texto. Explicações mais detalhadas ou específicas devem ser apresentadas em notas de rodapé, identificadas por símbolos na seguinte sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas e não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo±.

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista. Caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
2. O arquivo da submissão está em extensão .doc, .txt ou .rtf. O texto está em espaço duplo em todo o documento (incluindo resumo, agradecimentos, referências e tabelas), com margens de 2,5 cm; fonte Times New Roman, tamanho 12. As figuras e tabelas estão inseridas no final do documento na forma de anexos, preferencialmente submetidas em alta resolução em

formato TIFF, devem estar numeradas consecutivamente com algarismos arábicos (Ex: Figura 1), na ordem em que foram citadas no texto; por número e título abreviado do trabalho. Todas as páginas devem ser numeradas no canto superior direito.

3. Em caso de submissão a uma seção com avaliação pelos pares (ex.: artigos), as instruções disponíveis em [Assegurando a avaliação pelos pares cega](#) foram seguidas.
4. Em Métodos, está explicitada a aprovação por um Comitê de Ética em Pesquisa (para estudos originais com seres humanos ou animais, incluindo relatos de casos).
5. Todos os autores do artigo estão informados sobre as políticas editoriais da Revista, leram o manuscrito que está sendo submetido e estão de acordo com o mesmo.

Declaração de Direito Autoral

Declaração

Transferência de Direitos Autorais

O(s) autor(es) vem por meio desta declarar que o artigo intitulado “TÍTULO DO ARTIGO” aprovado para publicação no **Journal of Health & Biological Sciences** é um trabalho original, que não foi publicado ou está sendo considerado para publicação em outra revista, que seja no formato impresso ou no eletrônico.

O(s) autor(es) do manuscrito, acima citado, também declaram que:

1. Participaram suficientemente do trabalho para tornar pública sua responsabilidade pelo conteúdo.
2. O uso de qualquer marca registrada ou direito autoral dentro do manuscrito foi creditado a seu proprietário ou a permissão para usar o nome foi concedida, caso seja necessário.

3. A submissão do original enviada para o **Journal of Health & Biological Sciences - JHBS** implica na transferência dos direitos de publicação impressa e digital.

A declaração original deve ser assinada, datada e encaminhada por e-mail: (secretaria.jhbs@unichristus.edu.br).

Nota: Todas as pessoas relacionadas como autores devem assinar esta declaração. Não serão aceitas declarações assinadas por terceiros.

8.1 Artigo Propriamente Dito

POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM CARBAMAZEPINA EM USUÁRIOS DE UM CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS

FERNANDES, MA¹; BORGES, MCF²; MARINHO, SF²; RODRIGUES, MS³; MONTEIRO, SCM⁴.

¹ Farmacêutico Bioquímico - Mestrando em Saúde do Adulto; ² Farmacêutica; ³ Terapeuta Ocupacional – Diretora do CAPS – AD; ⁴ Professor(a) do Programa de Pós Graduação em Saúde do Adulto

Resumo: Mundialmente, o uso abusivo de álcool e outras drogas apresenta-se como um fenômeno preocupante. Estima-se que 5% da população mundial, com idade entre 15 e 64 anos, tenha feito uso de algum tipo de droga ilícita no ano de 2013. No Brasil, tem-se o álcool como a droga de entrada para os usuários que desenvolvem dependência e como a primeira a ser utilizada. Entre os usuários de múltiplas drogas pode ocorrer a associação de diagnósticos para comorbidades que, por ser multifatorial, tem se mostrado complexa e de difícil explicação, sendo indiscutível, porém, a gravidade da situação e a dificuldade de manejo do usuário comórbido. Um medicamento bastante utilizado em psiquiatria para tratamento de transtornos de humor e na síndrome de abstinência alcóolica é a carbamazepina, que pode causar uma série de reações adversas e interações medicamentosas. Com base nisso, o presente estudo objetivou verificar as potenciais interações medicamentosas com carbamazepina, entre os pacientes do Centro de Atenção Psicossocial Álcool e outras drogas (CAPS-ad) do município de São Luís – MA. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, realizado através da avaliação de prontuários de pacientes usuários dos serviços do CAPS-ad. Foram analisados 16 prontuários que apresentaram o medicamento carbamazepina em suas prescrições. Desses, 15 (93,75%) eram do sexo masculino e apenas um (6,25%) do sexo feminino. A média de idade dos usuários do CAPS-ad foi de 38,38 anos ($\pm 10,97$). Foram identificadas possíveis interações da carbamazepina através do mecanismo de indução enzimática com os medicamentos citalopram, risperidona, diazepam, clonazepam, sinvastatina, haloperidol, topiramato, bupropiona e nortriptilina. Esse estudo pôde verificar a presença de potenciais interações medicamentosas moderadas em usuários do serviço do CAPS-ad do município de São Luís – MA e desta forma auxiliar no acompanhamento desses pacientes, por dar subsídio para a minimização de riscos à saúde e eventos adversos, além de assegurar maior efetividade ao tratamento farmacológico e diminuir a não adesão medicamentosa.

Palavras-chave: Carbamazepina, Anticonvulsivantes, Interações de Medicamentos, Drogas Ilícitas, Serviços de Saúde Mental

POTENTIAL DRUG INTERACTIONS WITH CARBAMAZEPINE ON USERS OF A PSYCHOSOCIAL CARE CENTER ALCOHOL AND OTHER DRUGS

Abstract: Worldwide, the abuse of alcohol and other drugs is presented as a worrying phenomenon. It is estimated that 5% of the population aged between 15 and 64 years, have made use of some type of illicit drug in 2013. In Brazil, we have alcohol as a gateway drug for users develop dependence and as the first to be used. Among the users of multidrugs can occur association of diagnostics for comorbidities that, as is multifactorial, has proven complex and difficult to explain, and undeniable, however, the severity of the situation and the difficulty of managing the comorbid user. A drug widely used in psychiatry for the treatment of mood disorders and alcohol withdrawal syndrome is carbamazepine that can cause a number of adverse reactions and drug interactions. Based on this, the present study aimed to verify potential drug interactions with carbamazepine, among patients in the Centre's Services Psychosocial Care alcohol and other drugs (CAPS-ad) in São Luis - MA. Cross-sectional, retrospective study conducted by evaluating patients using medical records of the CAPS-ad. The study included 16 medical records that showed the drug carbamazepine in their prescriptions. Of these, 15 (93.75%) were male and only one (6.25%) were female. The average age of CAPS ad-users was 38.38 years (\pm 10.97). Carmazepine possible interactions were identified by enzyme induction mechanism with the drug citalopram, risperidone, diazepam, clonazepam, simvastatin, haloperidol, topiramate, bupropion and nortriptyline. This study was able to verify the presence of potential moderate drug interactions of users of CAPS-ad servisse in São Luís - MA and thus aids in monitoring these patients, for giving subsidy to minimize health risks and adverse events as well as ensuring more effectiveness in the pharmacological treatment and reduce the non-medication adherence.

Keywords: Carbamazepine, Anticonvulsants, Drug Interactions, Illicit Drugs, Mental Health Services

1 INTRODUÇÃO

Mundialmente, o uso abusivo de álcool e outras drogas apresenta-se como um fenômeno preocupante. Estima-se que 246 milhões de pessoas, mais ou menos 5% da população mundial, com idade entre 15 e 64 anos, tenha feito uso de algum tipo de droga ilícita no ano de 2013 (FERNANDES, 2015) e que o álcool, sozinho, é responsável por 3,2% das mortes em todo o mundo (PINHO, OLIVEIRA, ALMEIDA, 2008).

O início do uso de drogas psicotrópicas, geralmente, ocorre na adolescência, e o álcool e o tabaco costumam constituir as primeiras drogas a serem consumidas, com média de idade de começo aos 15 anos (AZEVEDO et al., 2012).

No Brasil, tem-se o álcool como a droga de entrada para os usuários que desenvolvem dependência e como a primeira a ser utilizada. Entre os anos de 2001 e 2004, houve um aumento de 48,3% para 54,3% de jovens que consumiam bebidas alcoólicas entre 12 e 17 anos de idade. A dependência também aumentou nessa população, saindo de 5,2% para 7,0%, verificando uma semelhança no perfil de consumo para usuários de ambos os sexos (CAMPANA et al., 2012).

Levantamentos epidemiológicos nacionais realizados antes de 1989 não detectavam a presença do crack no Brasil, porém em 1993 o uso de crack atingiu 36% e, em 1997, 46%. No Brasil, cerca de 2% dos estudantes revelaram já terem utilizado cocaína pelo menos uma vez na vida, e 0,2%, o crack. Em todo o país, o uso de crack vem tendo início em idades cada vez mais precoces, alastrando-se por todas as classes sociais, com facilidade de acesso e quase sempre antecedido do consumo de álcool e/ou tabaco (MARQUES et al., 2011).

Entre os usuários de múltiplas drogas pode ocorrer a associação de diagnósticos para comorbidades, podendo ser decorrente de uma série de fatores, como a maior vulnerabilidade do indivíduo, a automedicação, entre outros. Essa associação de diagnósticos, por ser multifatorial, tem se mostrado complexa e de difícil explicação, sendo indiscutível, porém, a gravidade da situação e a dificuldade de manejo do usuário comórbido (AZEVEDO et al., 2012).

No ano de 2002, através das Portarias nº 336/GM e 816/GM, o Ministério da Saúde regulamentou o atendimento do dependente de álcool e drogas nos chamados Centros de Atenção Psicossocial Álcool e outras Drogas (CAPS-ad),

mudando a forma de atendimento a esses pacientes, uma vez que eles eram levados principalmente para hospitais psiquiátricos (BRASIL, 2004).

Os CAPS-ad têm como objetivo desenvolverem atividades que vão desde o atendimento individual (medicamentoso, psicoterápico, de orientação, entre outros) até atendimentos em grupos ou oficinas terapêuticas e visitas domiciliares. Devem também oferecer condições para o repouso e para a desintoxicação ambulatorial de pacientes que necessitem desses cuidados e que não demandem por atenção clínica hospitalar (BRASIL, 2004).

Tratando-se do tratamento farmacológico para os pacientes frequentadores do CAPS-ad, são utilizados os medicamentos psicotrópicos que podem ser classificados, segundo a Organização Mundial de Saúde em: ansiolíticos e sedativos; antipsicóticos; antidepressivos; estimulantes psicomotores; psicomiméticos e potencializadores da cognição (RANG, DALE, RITTER, 2001).

O uso de psicotrópicos em pacientes do CAPS-ad está dividido em: ansiolíticos sedativos, onde encontram-se basicamente os benzodiazepínicos, que são utilizados para o tratamento de distúrbios de ansiedade; antidepressivos e os antimaníacos ou estabilizadores do humor (os sais de lítio e alguns anticonvulsivantes) que são utilizados para tratar os distúrbios afetivos do humor e condições relacionadas; antipsicóticos que são utilizados para tratar doenças psiquiátricas muito graves (por exemplo, as psicoses) (FORTE, 2007).

Em se tratando de pacientes psiquiátricos, o uso da politerapia (ou polifarmácia) torna-se uma ferramenta útil no tratamento dos distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC), com o objetivo de potencializar os efeitos farmacológicos, especialmente em condições refratárias e pouco responsivas à monoterapia (ANDRADE; BARRETO, 2014). A polifarmácia pode ser benéfica, tendo o resultado esperado da associação, porém, existem casos em que podem causar interações medicamentosas (IM) indesejáveis, que vão desde a ineficácia do tratamento até eventos adversos graves (LEONE et al., 2010).

Ainda não existe um consenso sobre a definição de polifarmácia, alguns autores a definem como sendo o uso de cinco ou mais medicamentos e outros definem como sendo o uso de dois ou mais, utilizando uma classificação de risco como sendo: leve (utilizando de dois a três medicamentos), moderada (utilizando de quatro a cinco medicamentos) e grave (utilizando mais de cinco medicamentos). A polifarmácia é um marcador importante para a identificação precoce de interações

medicamentosas e reações adversas a medicamentos. (COSTA, 2015). A maioria dos estudos brasileiros utiliza a definição de polifarmácia como sendo o uso de cinco ou mais medicamentos (LOBO, 2015).

Por definição, temos que a interação medicamentosa é um evento clínico em que a coadministração de fármacos resulta em interferência na ação terapêutica de um ou de ambos os medicamentos. Segundo Marquito et al. (2014), a classificação das interações medicamentosas mais frequentemente utilizada, é: contraindicadas ou Maiores, Moderadas e Menores. As interações maiores, ou contraindicações, são aquelas que necessitam de uma intervenção médica imediata, visto que representam risco de vida iminente ao paciente. As interações moderadas e menores necessitam de acompanhamento e requerem ciência e alerta ao médico, no intuito de não comprometerem o tratamento medicamentoso, requerendo o manejo dos efeitos para manutenção da segurança do paciente.

Na maioria das ocasiões, as interações não são identificadas e são confundidas com novos sinais ou sintomas relatados pelos pacientes onde, normalmente, há a prescrição de nova terapia medicamentosa, aumentando as chances de aparecimento de novas interações que podem ser evitados e são passíveis de intervenções e prevenção pelos profissionais, principalmente o farmacêutico (GUARIDO, 2006; GRASSBY, 2010).

Um medicamento bastante utilizado em psiquiatria para tratamento de transtornos de humor e na síndrome de abstinência alcoólica é a carbamazepina. Tem estrutura química semelhante aos antidepressivos tricíclicos e é absorvida de forma lenta por via oral. Apesar de ter indicação e comprovação clínica, a carbamazepina pode causar uma série de reações adversas ao paciente, normalmente são toleráveis e reversíveis, como: sedação, turvação visual, tontura, ataxia e diplopia (podendo serem reduzidas em caso de uso com baixas doses e aumento gradual da posologia); ou reações mais raras e severas, como: anemia aplástica, agranulocitose, hepatite e Síndrome de Stevens-Johnson (SILVA, 2006).

Na revisão de Teixeira e Rocha (2006), foram encontrados outros efeitos adversos, dessa vez metabólicos, que podem ter como causa o uso da carbamazepina, tais como: ganho de peso e aumento do colesterol total. A possível associação de Diabetes *melittus* com o uso de carbamazepina está mais associado ao ganho de peso do que uma relação direta da medicação em mecanismos ligados a resistência insulínica.

A carbamazepina é também um indutor de vários caminhos de eliminação de medicamentos, incluindo as isoformas da enzima do complexo Citocromo P450: CYPs 1A2, 2C9 e 3A4. Qualquer medicamento que sofre metabolização por essas enzimas é passível de sofrer interferência da administração conjunta com a carbamazepina. A identificação de interações relacionadas com a indução enzimática e eliminação do fármaco tem difícil identificação, pois a redução da concentração é gradual (podendo levar até 2 semanas). A carbamazepina pode reduzir a concentração de fármacos susceptíveis à indução enzimática em até 50%, reduzindo a efetividade da terapia. Ela é metabolizada pela isoforma CYP3A4, sendo transformada em um metabólito ativo de mesma eficácia, tendo um risco de toxicidade aumentado quando administrada juntamente com um inibidor dessa isoforma (SILVA, 2006; HORN; HANSTEN, 2008).

Tendo como referência que pacientes usuários de múltiplas drogas tendem a usar 2 ou mais medicamentos e podem se tornar mais vulneráveis a não adesão a terapia, a verificação e acompanhamento de possíveis interações medicamentosas nesses pacientes se faz de suma importância para uma terapêutica adequada e melhora na qualidade de vida dos mesmos, ainda mais se tratando da carbamazepina, que tem grande influência no metabolismo de outros medicamentos e tem risco de causar reações adversas importantes, influenciando diretamente na adesão ao tratamento, qualidade de vida e, conseqüentemente, na eficácia da terapia para os pacientes que buscam o serviço do CAPS-ad.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Verificar as potenciais interações medicamentosas com carbamazepina, entre os pacientes do CAPS-ad do município de São Luís – MA.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil sócio demográfico comportamental da população em estudo;
- Verificar a polifarmácia nos pacientes usuários do CAPS-ad;

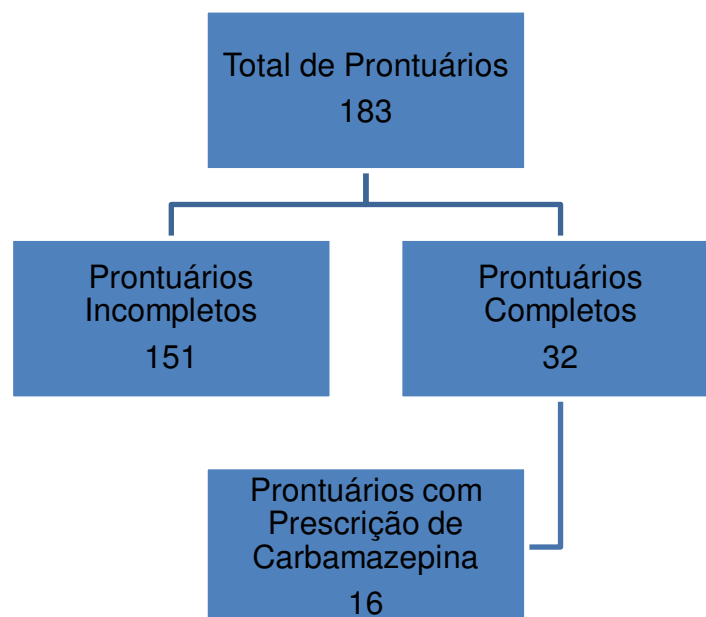
3 METODOLOGIA

Estudo transversal, retrospectivo, realizado através da avaliação de prontuários de pacientes usuários dos serviços do Centro de Atenção Psicossocial álcool e outras drogas (CAPS-ad), no período de maio de 2015 a março de 2016.

Pesquisa realizada no CAPS-ad, um centro de referência especializado para atendimento de dependentes de álcool e outras drogas, do município de São Luís/MA.

Coleta de dados realizada através dos prontuários (totalizando 183 prontuários) e como critério de exclusão utilizou-se: prontuários incompletos para os dados de medicamentos utilizados (151) e prontuários que não tinham receita de carbamazepina (16). Assim, foram analisados 16 prontuários (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma com os prontuários dos pacientes do CAPS-ad, identificando as quantidades de prontuários incompletos com dados de farmacoterapia e diagnóstico



Fonte: O autor.

Foram selecionados para caracterização da amostra: perfil sociodemográfico, dados que identificassem a característica do padrão de consumo de álcool e drogas ilícitas ao buscarem o serviço e também informações sobre a farmacoterapia.

A pesquisa tem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário Presidente Dutra (HU-UFMA) sob protocolo nº 289.937, tendo sido executada de acordo com as normas da **Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.**

A tabulação dos dados foi feita no programa Microsoft Office Excel® 2007, utilizando-se estatística descritiva. Para análise das possíveis interações medicamentosas, utilizou-se a base de dados disponível no endereço eletrônico www.drugs.com.

4 RESULTADOS

Dos 183 prontuários analisados, 151 apresentavam dados incompletos, restando 32 prontuários. Apenas 16 apresentavam o medicamento carbamazepina prescrito para os pacientes. Desses, 15 (93,75%) eram do sexo masculino e apenas um (6,25%) do sexo feminino. A média de idade dos usuários do CAPs-ad foi de 38,38 anos ($\pm 10,97$). Os prontuários encontrados estavam em sua grande maioria incompletos, impossibilitando a caracterização sócio demográfica da amostra utilizada.

Levando em consideração o diagnóstico clínico, a Tabela 1 apresenta a impressão diagnóstica relatada no prontuário, utilizando a classificação CID-10 (Organização Mundial de Saúde, 2011). Sendo que um paciente não apresentava a classificação diagnóstica em seu prontuário e 3 apresentam associação de diagnósticos.

Tabela 1. Diagnóstico dos usuários do CAPS-ad do município de São Luís/MA (março 2015 – maio 2016) baseado na CID-10

CID-10	Descrição	Usuários
F10	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de álcool	3
F10.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de álcool com síndrome de abstinência	2
F12.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de canabinoides com síndrome de abstinência	1
F17	Transtornos mentais de comportamento decorrentes do uso de tabaco	1
F19	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e do uso de outras substâncias psicoativas	5
F19.2	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e do uso de outras substâncias psicoativas com síndrome de abstinência	4
F19.5	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e do uso de outras substâncias psicoativas com transtorno psicótico	1
F19.8	Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de múltiplas drogas e do uso de outras substâncias psicoativas com outros transtornos mentais e de comportamento	1
F20	Esquizofrenia	1

Fonte: Adaptado de Organização Mundial de Saúde, 2011.

A Tabela 2 mostra os medicamentos utilizados pelos usuários do CAPS-ad, indicando as classes dos medicamentos, segundo Silva (2006) e Forte (2007).

Tabela 2. Lista de medicamentos utilizado pelos usuários do CAPS-ad.

Classes	Medicamentos
Anticonvulsivantes	Carbamazepina
	Divalproato de sódio
	Topiramato
Antidepressivos	Citalopram
	Nortriptilina
	Bupropiona
Antipsicóticos	Haloperidol
	Risperidona
	Levomepromazina
Ansiolíticos	Clonazepam
	Diazepam
Anticolinérgicos	Biperideno
Antihipertensivos	Losartana
	Captopril
Estatinas	Sinvastatina

Fonte: Adaptado de Silva, 2006.

Dentre os prontuários analisados, verificou-se que 11 (68,75%) pessoas já utilizaram crack ao longo da vida; 8 (50%) são ex-dependentes de álcool e 13 (81,25%) já fizeram uso de múltiplas drogas. A média de idade do início do uso de drogas entre os pacientes é de 15,93 (\pm 6,82) anos.

Verificou-se ainda uma média de 2,81 (\pm 1,22) medicamentos por prontuário, sendo que 2 (12,5%) prontuários tinham prescritos 5 medicamentos (polifarmácia) e 14 (87,5%) tinham prescritos 4 ou menos.

Em relação às interações medicamentosas potenciais com a carbamazepina, foram encontradas 11 possíveis interações moderadas e uma menor, como demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3. Interações medicamentosas potenciais dos usuários do CAPS-ad com a Carbamazepina.

Interação		Potencial Efeito	Tipo de interação
Carbamazepina	Citalopram	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Menor
Carbamazepina	Risperidona	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Clonazepam	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Diazepam	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Sinvastatina	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Haloperidol	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Topiramato	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Bupropiona	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Nortriptilina	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Divalproato de Sódio	Diminuição da concentração do Fármaco / Indução enzimática	Moderada
Carbamazepina	Levomepromazina	Depressão do SNC e Respiratória	Moderada
Carbamazepina	Biperideno	Depressão do SNC e Respiratória	Moderada

Fonte: Adaptado de DRUGS, 2016.

5 DISCUSSÃO

Quanto ao perfil sócio demográfico, verificou-se uma prevalência maior de usuários do sexo masculino (93,75%), resultado também encontrado em outros estudos como o de Faria e Schneider (2009), Monteiro et al. (2011) e de Rossetti e Santos (2006), relatando que mulheres têm receio de se admitir dependentes de álcool e drogas por questões culturais baseadas em preconceitos, podendo explicar essa predominância masculina nos CAPS-ad.

Relacionando a idade dos pacientes, a literatura demonstrou que a maior frequência e assiduidade nos CAPS-ad engloba a faixa de 19 a 59 anos, que a busca por tratamento para o alcoolismo aumenta com a idade e que o alcoolismo também aumenta de acordo com o avanço da idade, o que não ocorre com outras drogas ilícitas, que fazem o caminho inverso, sendo mais prevalentes entre os mais jovens. Neste estudo a média de idade foi de 38,38 anos, reforçando esses resultados (MONTEIRO et al., 2011; FARIA; SCHNEIDER, 2009).

Nesse estudo foram identificados 2 pacientes com polifarmácia, uma ferramenta útil no tratamento de distúrbios do SNC, esta pode se justificar pela quantidade de comorbidades associadas (uso de anti-hipertensivos e antilipêmicos), ou até a combinação de terapia para potencializar os efeitos farmacológicos em condições pouco responsivas à monoterapia (ANDRADE; BARRETO, 2014).

Talvez pelo número reduzido de amostra encontrada, ou pela boa resposta clínica ao tratamento já empregado a esses pacientes, em sua maioria, eles não necessitem de outros tratamentos farmacológicos, uma vez que o CAPS-ad realiza acompanhamento multiprofissional com realização de atividades, atendimento individual, atendimentos em grupos e oficinas terapêuticas (BRASIL, 2004), sendo esse acompanhamento individual suficiente para o tratamento dos transtornos desses pacientes não considerados com polifarmácia.

Verificando-se as interações medicamentosas potenciais com a carbamazepina, um anticonvulsivante adjuvante no tratamento da síndrome de abstinência alcoólica e potente indutor enzimático de isoformas do complexo enzimático do citocromo P450, observou-se 11 possíveis interações moderadas e uma menor. Os medicamentos Dissulfiram, Losartana e Captopril não apresentaram interações medicamentosas relatadas na base de dados pesquisada (DRUGS, 2016).

O citalopram sofre pouca interferência da indução enzimática causada pela carbamazepina, sendo considerada uma interação menor, recomenda-se acompanhar os níveis do fármaco e a clínica do paciente para realização de ajuste de dose nos casos necessários (DRUGS, 2016).

Essas possíveis interações são relatadas levando em consideração a indução enzimática que a carbamazepina realiza nas isoformas do citocromo P450, e estão relacionadas com os medicamentos: risperidona, diazepam, clonazepam, sinvastatina, haloperidol, topiramato, bupropiona e nortriptilina, onde a carbamazepina aumenta o metabolismo desses fármacos, diminuindo a sua concentração plasmática e reduzindo a efetividade do tratamento. Pode também aumentar a concentração de metabólitos tóxicos, como ocorre com o topiramato. Nesses casos, sugere-se realizar ajuste de dose, quando possível, ou substituição da terapia por uma que não sofre influência de indução enzimática (SILVA, 2006; HACHAD et al. 2002; DRUGS, 2016).

Em relação aos antidepressivos tricíclicos, como a nortriptilina, há também a possibilidade de ocorrer uma diminuição do limiar de convulsão, diminuindo a eficácia do tratamento com uso concomitante da carbamazepina. Sugere-se acompanhar os pacientes e realizar as intervenções necessárias para as interações, com adição de tratamentos paliativos (novos medicamentos), ou substituição do tratamento (DRUGS, 2016).

Outras interações moderadas podem ocorrer com a carbamazepina, como, por exemplo, com o valproato de sódio, pois este pode receber uma diminuição de 50 a 75% de sua concentração (PERUCCA, 2005). Nesse caso, sugere-se acompanhar sinais e sintomas clínicos para buscar substituição de tratamento, principalmente se houver ajuste de dose (DRUGS, 2016).

A levopromazina e o biperideno em associação com a carbamazepina podem causar depressão do sistema nervoso central e/ou depressão respiratória, por sinergismo de efeitos nesses sistemas. Sugere-se muita cautela na administração concomitante e acompanhamento do paciente, com avaliação regular do sistema respiratório (DRUGS, 2016).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo pôde verificar a presença de potenciais interações medicamentosas moderadas em usuários do serviço do CAPS-ad do município de São Luís – MA e desta forma auxiliar no acompanhamento desses pacientes, por dar subsídio para a minimização de riscos à saúde e eventos adversos, além de assegurar maior efetividade ao tratamento farmacológico e diminuir a não adesão medicamentosa.

De grande importância também, foi a identificação do perfil sócio demográfico comportamental desses usuários, com os resultados sendo confirmados pela literatura e ajudando a caracterizar e confirmar a prevalência do sexo masculino no tratamento de dependência do álcool e outras drogas.

Apesar de não serem encontrados muitos pacientes com polifarmácia (apenas dois), esse estudo pode servir de base para se verificar se o acompanhamento multiprofissional nesses pacientes pode interferir positivamente na diminuição do tratamento farmacológico e nos sintomas de abstinência dos usuários, realizando um acompanhamento de pacientes novos e verificando se há uma

redução de medicamentos prescritos no decorrer do acompanhamento com melhora de resposta clínica através das oficinas e grupos terapêuticos.

7 REFERÊNCIAS

ANDRADE, K. V. F; BARRETO, Z. D. N. Perfil Farmacoepidemiológico das Interações Medicamentosas Potenciais em Prescrições de Psicofármacos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. XI, n. 4, p. 72-85, 2014.

AZEVEDO, R.C.S.; OLIVEIRA, K.D. de.; LIMA E SILVA, L.F.A.; KOLLER, K.; ANDRADA, N.C. de.; MARQUES, A.C.P.R.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R.R.; ANDRADA, N.C. Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência de Múltiplas Drogas. **Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina**. 15 de outubro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. SVS/CN-DST/AIDS. A Política do Ministério da Saúde para Atenção Integral a Usuários de Álcool e outras Drogas. Ministério da Saúde. 2. ed. **Rev. Ampli**, Brasília, Ministério da Saúde, 2004.

CAMPANA, A.A.M.; ZALESKI, M.; RAMOS, S.P.; DUAILIBI, S.M.; STEIN, A.T.; ZAGO-GOMES, M.P.; MARQUES, A.C.P.R.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R.R.; ANDRADA, N.C. Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência de Álcool. **Associação Médica Brasileira**. 31 de março de 2012.

COSTA, G. M. da. **Polifarmácia e Educação para o uso Correto de Medicamentos**. 2015. 51 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em atenção Básica em saúde da Família) - Curso de Especialização em Estratégia Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais. Governador Valadares, 2015.

DRUGS. Disponível em: <<https://www.drugs.com/drug-interactions/carbamazepine.html>>. Acesso em: 30 ago. 2016.

FARIA, J. G. E. SCHNEIDER, D. R. O perfil dos usuários do Capsad-Blumenau e as políticas públicas em saúde mental. **Psicologia & Sociedade**, Rio Grande do Sul, v. 21, n. 3, p. 324-333, 2009.

FERNANDES, Márcia Astrês. The Harm Reduction Policy and the role of drug addict/ A Política de Redução de Danos e o protagonismo do dependente químico. **Rev Enferm UFPI**, v. 4, n. 1, Jan-Mar 2015.

FORTE, E. B. **Perfil de Consumo dos Medicamentos Psicotrópicos na População de Caucaia**. 2007. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Assistência Farmacêutica) – Curso de Especialização em Assistência Farmacêutica. Escola de Saúde Pública. Fortaleza, 2007.

GRASSBY P.F. Adverse drug interactions. **Pract Nurse**, v. 40, p. 32-5, 2010.

GUARIDO, C. F. **Influência da Atenção Farmacêutica no seguimento do tratamento farmacológico de pacientes portadores de prolactinoma**. 2006. 61 f. Dissertação (Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica) Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, 2006.

HACHAD, H. et. al. New Antiepileptic Drugs: Review on Drug Interactions. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 24, p. 91–103, 2002.

HORN, John R., e HANSTEN, Phillip. Carbamazepine: Watch for Many Potential Drug Interactions. **Pharmacy Times**, fev. 2008.

LEONE, R. et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. **Drug Saf**, v. 33, p. 667-75, 2010.

LOBO, Lígia Batista. **Polifarmácia entre os Idosos de Dourados: um estudo de base Populacional**. 2015. 75 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal da Grande Dourados – Faculdade de Ciências da Saúde. Mato Grosso do Sul, 2015.

MARQUES, A.C.P.R.; RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R.R.; ANDRADA, N.C. Associação Médica Brasileira, Conselho Federal de Medicina. **Projeto Diretrizes: Abuso e Dependência do Crack**, 31 de agosto de 2011.

MARQUITO, A. B.; FERNANDES, N. M. S; COLUGNATI, F. A. B.; PAULA, R. B. Interações medicamentosas potenciais em pacientes com doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, v. 36, n. 1, p. 26-34, 2014.

MONTEIRO, C.F.S.; FÉ, L.C.M.; MOREIRA, M.A.C.; ALBUQUERQUE, I.E.M.; SILVA, M.G.; PASSAMANI, M.C. Perfil Sociodemográfico e Adesão ao Tratamento de Dependentes de Álcool em CAPS-ad do Piauí. **Esc Anna Nery**, v. 15, n. 1, p. 90-95, jan – mar, 2011.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação de Transtornos mentais e de Comportamento da CID-10**: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas. Porto Alegre: Artmed, 2011.

PERUCCA, Emilio. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v 61, n 3, p. 246–255, 2005.

PINHO, P. H.; Oliveira, M. A.; ALMEIDA, M. M. A reabilitação psicossocial na atenção aos transtornos associados ao consumo de álcool e outras drogas: uma estratégia possível? . **Rev Psiq Clín**, n. 35, p.82-8, 2008.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

ROSSETTI, A.C.K.; SANTOS, V.E.P. Dependente químico: adesão ao tratamento. **Rev Tec-cient Enferm**, v. 4, n. 14, 2006.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

TEIXEIRA, PAULO JOSÉ RIBEIRO; ROCHA, FÁBIO LOPES. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. Rio Grande do Sul. **Rev Psiquiatr**. v. 28. n. 2, p. 186-196, maio/ago, 2006.