

Empoderamiento del enfermero a través de la farmacogenética*

Jordana Carvalhaes de Moraes¹

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

Fernanda Daniela Dornelas Nunes^{2,3}

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

Fernanda Borchers Coeli-Lacchini^{4,5}

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

Anderson Heiji Lima Miyazaki⁶

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

Milena Flória-Santos²

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

Riccardo Lacchini²

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

Objetivo: verificar la existencia de elementos que justifiquen el uso de la farmacogenética por parte del enfermero brasileño. **Método:** se trata de un estudio cuantitativo, transversal, observacional, descriptivo, cuya muestra final fue de 67 individuos. Los participantes estaban sanos en el momento del estudio e informaron un historial de uso previo y la aparición de efectos adversos por fármacos comúnmente utilizados y metabolizados por el CYP2C9. Recolectamos 4 ml de sangre venosa para la posterior extracción de ADN mediante el método de salazón y genotipificación de los polimorfismos CYP2C9 * 2 y CYP2C9 * 3 a través de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real utilizando ensayos Taqman. **Resultados:** el uso de drogas metabolizadas por el CYP2C9 fue frecuente (más del 75% de las personas ya han usado entre 2 o 4 de estas drogas). Con respecto a los eventos adversos, hubo 19 casos sintomáticos percibidos asociados con medicamentos metabolizados por el CYP2C9. La frecuencia alélica del polimorfismo * 2 y * 3 en la población estudiada fue de 11.1% y 7.5%, respectivamente, y hubo una coincidencia entre la presencia de alelos de baja actividad enzimática y la aparición de efectos adversos. **Conclusión:** existen elementos que justifican la adopción de la farmacogenética en el cuidado del enfermero para reducir la aparición de reacciones adversas a los medicamentos metabolizados por el CYP2C9.

Descriptores: Citocromo P-450 CYP2C9; Farmacogenética; Efectos Colaterales; Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos; Enfermería; Proceso de Enfermería.

* Apoyo financiero de la Pró-Reitoria de Cultura e Extensão de la Universidade de São Paulo, Brasil, procesos nº 1385/2015 y nº 1769/2016.

¹ Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Becaria del Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brasil.

⁴ Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁵ Becaria de la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brasil.

⁶ GASEO Medicina Ocupacional, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Cómo citar este artículo

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

URL

Introducción

Se estima que las llamadas Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAM), que se encuentran entre la cuarta y sexta causas principales de mortalidad en los EE. UU., dan como resultado un porcentaje de ingresos hospitalarios alrededor del 10% o más en varios países y generan un gasto del 15 al 20% del presupuesto del hospital para tratar complicaciones derivadas del uso de medicamentos⁽¹⁾. Toda la RAM es una respuesta nociva no deseada y el resultado del uso de una dosis terapéutica de cualquier medicamento. Las consecuencias derivadas de tratamientos u hospitalizaciones ineficaces por intoxicación por drogas son enormes y muestran la gran importancia de la personalización y la racionalización en el uso de medicamentos tanto para pacientes como para profesionales de la salud⁽²⁾. Las principales causas de intoxicación por drogas a dosis terapéuticas incluyen interacciones fármaco-fármaco, fármaco-alimento, condiciones de salud del paciente (por ejemplo, insuficiencia hepática o renal) y características genéticas del individuo⁽³⁾.

El metabolismo de las drogas en el cuerpo humano ocurre principalmente a través del sistema hepático del citocromo P450 (CYP)⁽⁴⁾. Estas enzimas pueden tener su actividad y expresión moduladas por factores endógenos, como los polimorfismos genéticos^(2-3,5), que son variaciones en el código genético de los individuos. Estas son características hereditarias, que explican las vulnerabilidades familiares a las reacciones tóxicas en el uso de ciertos medicamentos⁽³⁾.

De las enzimas hepáticas del citocromo P450, el CYP2C9 es uno de los más importantes, responsable de la metabolización de medicamentos como la aspirina y el diclofenaco, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), losartán, fenitoína, tolbutamida, warfarina, entre otros⁽⁶⁾. El gen que codifica esta enzima (CYP2C9) tiene varios polimorfismos genéticos importantes, que pueden alterar el perfil metabólico de cada individuo, generando los siguientes fenotipos: metabolizadores lentos (individuos con una disminución o ausencia de la enzima metabolizadora), intermediarios (individuos con un metabolismo más lento de lo normal, pero aún presente), extensivos (individuos con metabolismo regular – corresponde a la mayoría de la población) y ultrarrápidos (individuos con mayor producción de enzimas metabolizadoras)⁽⁶⁻⁷⁾.

La importancia de los polimorfismos es clara cuando se tiene en cuenta un medicamento con una ventana terapéutica estrecha como la warfarina. Este anticoagulante puede provocar eventos hemorrágicos en pacientes con alelos de metabolismo reducido de warfarina, por ejemplo el CYP2C9 *2 y *3⁽⁸⁻¹¹⁾. En varios países, el examen genético previo a la administración del medicamento ya se adoptó para establecer la dosis

correcta de warfarina⁽⁹⁻¹⁰⁾, y se están haciendo esfuerzos para adaptar esto a la realidad brasileña^(8,11). Esto se ha estudiado desde un punto de vista multiprofesional, pero es importante comprender cómo los enfermeros pueden usar esta herramienta en su vida diaria.

El profesional de enfermería es responsable de realizar muchas competencias, entre las cuales destacamos tres actividades de atención central: 1) administración de medicamentos, 2) las habilidades de gestión del enfermero, importantes, entre otras cosas, para identificar el costo-beneficio de una acción de salud, y 3) la educación del paciente sobre la enfermedad que tiene. Estas habilidades se pueden mejorar mediante la incorporación de la farmacogenética en el proceso de enfermería⁽¹²⁾.

Se supone que el Proceso de Enfermería es un método para sistematizar la atención y, por lo tanto, además de permitir la personalización de la atención, une al enfermero, el paciente, la familia y la comunidad. El proceso de enfermería se clasifica en cinco pasos secuenciales e interrelacionados: recopilación de datos, diagnóstico, planificación, implementación y evaluación⁽¹³⁾. Los estudios han identificado que el proceso de enfermería es capaz de proporcionar autonomía al enfermero profesional, dado que permite la planificación y organización de las acciones de este equipo, permitiendo la mejora y la eficiencia en la atención prestada, reducción de complicaciones, reducción de la duración de la estadía en el hospital y reducción del costo de la atención⁽¹⁴⁾. La farmacogenética se puede incorporar en casi todas las etapas del proceso de enfermería. En la etapa de recopilación de datos, permite que el equipo de salud detecte los datos genéticos del individuo, delineando un diagnóstico que guiará la planificación de la atención⁽¹²⁾. Por lo tanto, de la misma manera que es necesario obtener información local para adaptar los conceptos de farmacogenética a nuestra población que tiene un origen étnico mixto^(8,11), es necesario comprender si este conocimiento se puede aplicar a la vida cotidiana del enfermero y de qué manera.

En otros países, ya existe evidencia de que esto es importante en la vida diaria de este profesional, como el uso de biomarcadores genéticos en el cuidado de pacientes diabéticos⁽¹⁵⁾ y esquizofrénicos⁽¹⁶⁾, en el tratamiento del dolor⁽³⁾, en el tratamiento del cáncer⁽¹⁷⁾, pero todavía no hay evidencia clara de que esto sea relevante en nuestro contexto. Por lo tanto, el objetivo general del presente estudio fue verificar la existencia de elementos que justifiquen el uso de la farmacogenética por parte del enfermero brasileño. Evaluamos tres datos principales: 1) la frecuencia del uso de fármacos metabolizados por el CYP2C9 y la aparición de efectos adversos en la población general; 2) la frecuencia de alelos de baja actividad de CYP2C9 determinados experimentalmente en nuestra muestra y su comparación con datos mundiales; 3) análisis de

costo-beneficio para verificar la viabilidad de ofrecer esta información en el contexto universitario.

Método

Este es un estudio cuantitativo, transversal, observacional y descriptivo, aprobado por el Comité de Ética en Investigación (abreviatura en portugués: CEP) del Colegio de Enfermería de Ribeirão Preto. Todos los participantes en el estudio firmaron el Formulario de Consentimiento Libre e Informado (FCLI). Asociado con este proyecto de investigación, desarrollamos un material educativo en un proyecto de extensión⁽¹⁸⁾, y lo hemos utilizado para sensibilizar a la población sobre el uso y la importancia de la farmacogenética, con la intención de que los pacientes lleven la demanda a los profesionales de la salud y estos profesionales comienzan a utilizar la farmacogenética de forma rutinaria.

Los individuos de ambos sexos, mayores de 40 años, que asistían al campus de Ribeirão Preto de la Universidad de São Paulo (USP) fueron elegibles para el estudio. La opción de acercarse a personas mayores de 40 años se justifica por el hecho de que la literatura demuestra que con la edad avanzada hay una mayor probabilidad de que el individuo ya haya usado alguna farmacoterapia en algún momento de la vida, o esté en uso actual. No utilizamos criterios de exclusión en este estudio.

Durante el período de recopilación de datos, que se produjo entre los meses de julio y agosto de 2016, la población invitada a participar en el estudio estuvo compuesta por 70 voluntarios, tres de los cuales no aceptaron la invitación. No hubo exclusión ni pérdida de ningún participante en la investigación y, por lo tanto, 67 personas formaron la muestra del estudio.

Se aplicó un cuestionario para recopilar datos sociodemográficos para caracterizar la muestra y, posteriormente, se realizó una punción intravenosa para recolectar 4 ml de sangre venosa, que se utilizó para la extracción de ADN. El ADN se extrajo por el método de salazón, cuantificado por espectrofotometría, diluido y almacenado en un congelador a -20°C. La determinación de los genotipos que hacen referencia a los polimorfismos * 2 y * 3 (rs1799853 y rs1057910, respectivamente) se realizó por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real utilizando ensayos Taqman diseñadas por el fabricante (ensayos C__25625805_10 y C__27104892_10, respectivamente). Las reacciones se realizaron en el equipo StepOne Plus (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EE. UU.), y se analizaron mediante el software del fabricante.

El análisis de costo-beneficio tomó en cuenta los costos unitarios de los materiales utilizados para el examen, normalizados por la cantidad de exámenes que cada material permite realizar. El costo de la mano de obra

o los costos estructurales no se incluyeron en los gastos, ya que el objetivo del análisis es verificar la viabilidad de las iniciativas de extensión llevadas a cabo en un entorno universitario para proporcionar información genética a los pacientes atendidos en su entorno.

Con respecto al análisis estadístico, los análisis de desviación de equilibrio de Hardy-Weinberg y la comparación de frecuencias alélicas entre poblaciones se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las frecuencias alélicas obtenidas en el estudio se compararon con las reportadas en otras poblaciones por el proyecto HapMap (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>). Seleccionamos poblaciones de origen europeo (CEU) y africano (YRU), ya que representan los principales orígenes de la población brasileña.

Resultados

Con respecto a los datos sociodemográficos (Tabla 1), la muestra de este estudio estuvo compuesta por brasileños (100%), predominantemente mujeres (62.7%), con edades entre 40 y 49 años (43.3%), blancos autoinformados (76.1%) y com enseñanza secundaria (43.3% (43,3%).

Tabla 1 - Características sociodemográficas de los participantes del estudio (n = 67). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Variables	n*	%†
Sexo		
Femenino	42	62.7
Masculino	25	37.3
Edad		
Media ± DE‡	52 ± 9	
Color de la piel		
Blanca	51	76.1
No Blanca	16	23.9
Nacionalidad		
Brasileña	67	100

*n = Valores en número de observaciones; †% = Frecuencia porcentual; ‡DE = Desviación estándar

La Tabla 2 muestra los datos informados sobre el uso de fármacos metabolizados por el CYP2C9. Los tipos más comunes de medicamentos utilizados por los participantes fueron los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Por lo tanto, el efecto adverso más común fue el dolor de estómago, que es habitual en esta clase. Nuestros datos indican que la muestra, aunque no se sometió a tratamientos crónicos, estuvo expuesta casi por completo (98.5%) a medicamentos que fueron metabolizados por el CYP2C9 (Tabla 2). Además, un gran número de pacientes (casi el 29%) informaron reacciones adversas a los medicamentos, aunque pueden considerarse de baja intensidad. Curiosamente, solo 5 pacientes de 25

clasificados como metabolizadores intermedios tuvieron reacciones adversas, que no diferían de los metabolizadores extensivos ($P = 0.270$). Desafortunadamente, el número

de individuos incluidos no nos permitió estratificar a los pacientes de acuerdo con los diferentes tipos de reacciones adversas a los medicamentos.

Tabla 2 - Uso de medicamentos y ocurrencias de eventos adversos por los participantes del estudio ($n = 67$). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Parámetro	N (%)*
Medicamentos previamente utilizados metabolizados por el CYP2C9	66 (98.5%)
Ibuprofeno	32 (17.2%)
Ácido acetilsalicílico	54 (29%)
Diclofenaco	55 (29.6%)
Celecoxib	12 (6.5%)
Rosuvastatina	12 (6.5%)
Prasugrel	1 (0.5%)
Fenitoína	1 (0.5%)
Irbesartán	0 (0%)
Losartán	17 (9.1%)
Warfarina	2 (1.1%)
Cantidad de medicamentos ya usados	
= 1	10 (15.2%)
2 – 4	50 (75.8%)
>4	6 (9%)
Ocurrencia de eventos adversos	19 (27.5%)
Náusea	1 (5.3%)
Dolor de cabeza	1 (5.3%)
Vértigo	1 (5.3%)
Disminución del gasto urinario	1 (5.3%)
Dolor en las piernas	1 (5.3%)
Parestesias	2 (10.4%)
Dolor de estómago	8 (42.1%)
Reacciones alérgicas	4 (21%)
Medicamentos relacionados con la aparición de eventos adversos	
Aspirina	9 (42.8%)
Diclofenaco	8 (38.1%)
Losartán	2 (9.5%)
Rosuvastatina	1 (4.8%)
Celecoxib	1 (4.8%)

*n(%) = Valores en número de observaciones o frecuencia porcentual

La Tabla 3 muestra la frecuencia de los genotipos obtenidos en el presente estudio y la Tabla 4 muestra la frecuencia de alelos y la comparación con las frecuencias de otras poblaciones de diferentes orígenes étnicos (datos de HapMap). En nuestra muestra, no se encontró

que ningún individuo tuviera alelo * 2 y * 3 y homocigoto * 2 o * 3 simultáneamente. Es importante darse cuenta de que del total de 67 individuos estudiados, 25 (37%) tienen genotipos asociados con el fenotipo de metabolismo intermedio CYP2C9.

Tabla 3 - Características genéticas de los participantes del estudio ($n = 67$). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

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

*n = Valores en número de observaciones; †% = Frecuencia porcentual; ‡ME = Metabolizador extenso; §MI = Metabolizador intermedio (más lento)

La frecuencia alélica del polimorfismo CYP2C9 * 2 y CYP2C9 * 3 en la población de estudio fue de 11.1% y 7.5%, respectivamente (Tabla 4). Nuestros datos indican que, aunque esta población es mixta, las

frecuencias alélicas de CYP2C9 son mucho más cercanas a las reportadas en ascendencia europea ($P > 0.05$) que las reportadas en poblaciones de ascendencia africana ($P < 0.05$).

Tabla 4 - Frecuencias de alelos encontradas en la población estudiada en comparación con las frecuencias de alelos de poblaciones en el estudio HapMap (orígenes caucásicos y africanos). Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Polimorfismo	Alelo	n*	RP(%) [†]	CEU(%) [‡]	YRU(%) [§]	Pa	Pb [†]
CYP2C9*2 (rs1799853)	*1	119	88.8	89.6	100	-	-
	*2	15	11.1	10.4	0	0.818	<0.001**
CYP2C9*3 (rs1057910)	*1	124	92.5	94.2	100	-	-
	*3	10	7.5	5.8	0	0.774	0.007**

*n = Valores en número de observaciones; [†]RP = Población de Ribeirão Preto, São Paulo; [‡]CEU = *caucasian europeans* – población de origen caucásico compuesta de descendientes de europeos que habitan en la región de Utah en los Estados Unidos (EE. UU.); [§]YRU = *Yorubans* – población de origen africano del grupo étnico yoruba, habitantes de Ibadan, Nigeria; ^{||}Pa = p-valor de la población de comparación PR vs. CEU; ^{††}Pb = p-valor de la población de comparación RP vs. YRU; ** Estadísticamente significativo

Tabla 5 - Precio estimado para genotipificación en una situación de servicio prestado dentro de una universidad pública. Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2016

Ítem	Número do catálogo	Valor pago*	Precio por examen [†]
Sondas Taqman	4362691	3600,00	R\$ 9,57
Master Mix	4371357	4000,00	R\$ 2,00
Material de recolección	-	-	R\$ 1,50
Valor de extracción de ADN ^{‡§}	-	-	R\$ 8,00
Total			R\$ 21,07

*Valores obtenidos de www.thermofisher.com, el 04/10/2019; [†]Se incluyeron los siguientes elementos para este análisis de costos: sondas Taqman y respectiva Master Mix para genotipificaciones; Guantes de látex y tubos al vacío (vacutainer); tubos de plástico de tipo fenol y Eppendorf; [‡]ADN = Ácido desoxirribonucleico; [§]Valores aproximados – redondeados hacia arriba, ya que hay otros artículos de bajo costo que también se utilizan, además, los costos de personal y equipo, que no son necesarios en un contexto de servicio proporcionado por la universidad, se han excluido de este cálculo

Con respecto a la viabilidad de las pruebas genéticas dentro de un programa de extensión universitaria, la Tabla 5 proporciona una estimación de los costos. Este era un escenario muy interesante, ya que era posible aprovechar una estructura preexistente que generalmente se enfoca en la investigación y los estudios de posgrado.

Discusión

La implementación clínica de la farmacogenética es un desafío en todo el mundo, y ha sido muy bien aceptada en los casos en que: 1) la evidencia de la asociación genética es reproducible y consistente, y 2) las consecuencias clínicas de la presencia de cierto alelo son graves, por ejemplo, metabolizadores lentos que utilizan fármacos con una ventana terapéutica estrecha^(8,11). Para la implementación, se requieren pruebas para cada población local, y la mayor parte de la evidencia científica proviene de poblaciones caucásicas y norteamericanas. De hecho, en la sociedad norteamericana y en el continente europeo, la adopción de la farmacogenética ha sido una realidad durante algunos años⁽¹⁹⁻²⁰⁾, por ejemplo, con la recomendación de genotipificación de los alelos * 2 y * 3 en pacientes antes de comenzar la terapia con varios medicamentos como Warfarina, Abacavir y Tamoxifeno. Además, el área

de oncología está incorporando intensamente el estudio de las bases genéticas del cáncer y, en consecuencia, enfoques farmacológicos específicos para pacientes con ciertos alelos de riesgo⁽¹⁷⁾. El desafío de implementar la farmacogenética en la práctica clínica tiene varios obstáculos^(8,11), que se han enfrentado de manera multiprofesional. Hay varias notas en la literatura sobre la necesidad de que los enfermeros participen activamente en este proceso, tanto para contribuir a la consolidación de la herramienta en sí como para permitir su aplicación en su vida diaria^(3,15-17,21-22).

El enfermero, cuando se apropia de la farmacogenética como una herramienta para la atención, puede mejorar los beneficios de esta atención en tres momentos: 1) administración del medicamento; 2) análisis de costo-beneficio de la implementación de esta herramienta en la gestión del sistema de salud; 3) empoderar, a través de acciones educativas, al paciente mismo, quien, sabiendo que tiene alelos de metabolismo lento, puede alertar durante toda su vida a los profesionales de la salud que pueden venir a atenderle. El uso del proceso de enfermería en este contexto ayudará a sistematizar la información y enumerar las evidencias científicas que guían la adopción de la farmacogenética en ciertas prácticas cuando hay evidencia suficiente, y no en otras, cuando los datos científicos aún son insipientes. Esto incluye reconocer

qué paciente debe ser evaluado, cómo se realizan las pruebas, qué se puede aprender de ellos, cómo se aplica a la práctica y, finalmente, cuál es la mejor manera de explicar los resultados a los pacientes⁽²³⁻²⁴⁾.

En el presente estudio, las frecuencias alélicas de los polimorfismos CYP2C9, * 2 y * 3 que encontramos fueron similares a las frecuencias encontradas en los tres estudios brasileños principales con este tema⁽²⁵⁻²⁷⁾, que también encontraron que la población caucásica tiene una variante de frecuencia alélica de 2 a 3 veces mayor que la población negra. Además, la presente investigación mostró que la frecuencia alélica en los brasileños de los polimorfismos de la enzima CYP2C9 estudiados aquí es similar a la encontrada en la población caucásica europea⁽²⁸⁾, ya que las pruebas estadísticas no mostraron diferencias significativas entre estas poblaciones, aunque más del 20% de la población en este estudio se declara no blanca.

Los alelos estudiados aquí son los principales responsables de conducir a una disminución en la actividad de CYP2C9, generando el fenotipo de metabolizador lento (homocigoto) o intermedio (heterocigoto). El polimorfismo CYP2C9 * 2 (rs1799853) se encuentra en el exón 3 del gen *CYP2C9* y consiste en el intercambio de una citosina por una timina en una posición específica en la secuencia de ADN, promoviendo el reemplazo del aminoácido arginina por una cisteína en la posición 144 de la proteína. El polimorfismo CYP2C9 * 3 (rs1057910), ubicado en el exón 7 del mismo gen, consiste en el intercambio de una adenina por una citosina, lo que lleva a la sustitución de una isoleucina con una leucina en la cadena de proteínas. El estudio *in vitro*⁽²⁹⁾ con cultivo celular modificado con el gen CYP2C9 humano de tipo salvaje o variantes, demostró que la presencia de estos alelos conduce a una disminución de la actividad enzimática del 20 al 96%. Además, hay un número creciente de evidencias que apuntan a un aumento significativo en la probabilidad de ocurrencia de eventos adversos en individuos con alelos * 2 o * 3, tales como eventos hemorrágicos con el uso de warfarina⁽³⁰⁾, lo que confirma la funcionalidad y la implicación clínica relevante de los alelos * 2 y * 3. A partir de nuestros resultados, podemos clasificar a los individuos heterocigotos para la genotipificación de los alelos * 2 y * 3 (15 y 10, respectivamente) como de alta probabilidad de ser metabolizadores intermedios de la enzima CYP2C9, es decir, con un metabolismo más lento de lo normal, aunque todavía presente. Mientras tanto, los otros individuos, homocigotos C/C y homocigotos A/A (portadores del alelo * 1), pueden considerarse como más propensos a ser metabolizadores extensos de esta enzima. No podemos definir categóricamente los fenotipos, ya que no hemos agotado la caracterización

genética, incluidos otros polimorfismos. Por lo tanto, el metabolizador intermedio clasificado solo por * 2 y * 3 en realidad puede ser un metabolizador lento porque tiene una variante en otro polimorfismo. Dado que más del 5-12%⁽³¹⁻³²⁾ de los fenotipos del metabolizador lento se explican solo por los alelos * 2 y * 3, consideramos que la clasificación genética realizada aquí tiene una alta probabilidad de corresponder al fenotipo.

Es interesante notar que el 26% de las RAMs reportadas aquí ocurrieron en pacientes con alelos lentos de CYP2C9. Esto demuestra que los fenotipos complejos, como la farmacogenética, se ven afectados de manera multifactorial, es decir, el genotipo no tiene una relación determinante con el fenotipo (como en el caso de las enfermedades monogénicas, por ejemplo)⁽³³⁻³⁴⁾. Varios factores, como el tiempo de tratamiento, el uso concomitante de otros sustratos para la misma enzima, dosis, edad y estado de salud, entre otros factores, también están asociados con RAMs⁽³⁵⁾. Esto explica por qué parte de los pacientes con alelos lentos no tenían RAMs incluso cuando estaban expuestos a medicamentos que son sustratos de CYP2C9, así como la aparición de RAMs en los no portadores de los alelos * 2 y * 3 de CYP2C9.

Los resultados informados aquí mostraron que el dolor de estómago fue el evento adverso más común presentado por los participantes del estudio, y que la aspirina fue el fármaco más asociado con la aparición de efectos adversos, lo cual está de acuerdo con la literatura⁽³⁶⁾ que señala que los efectos secundarios más importantes de los AINE se producen en el tracto gastrointestinal. Esto explica el porcentaje del 20% de los pacientes que no pueden tolerar el tratamiento debido a estos efectos (como el dolor de estómago, por ejemplo). Es importante tener en cuenta que muchos pacientes no experimentan dolor, lo que aumenta aún más el riesgo de desarrollar complicaciones graves, como sangrado y perforación del estómago.

Además, dos de las RAMs informadas por los metabolizadores intermedios se asociaron con el uso de aspirina y se informaron como reacciones alérgicas, más específicamente, urticaria intensa. Esto es similar al encontrado por otros autores⁽³⁷⁾ que, al analizar los genotipos de 148 pacientes con urticaria asociados con el uso de aspirina y 260 casos de control, encontraron una frecuencia de alelos significativamente más alta de los alelos * 2 y * 3 en el grupo que informó urticaria intolerante a la aspirina.

El segundo fármaco más utilizado por la población en este estudio, y el segundo más relacionado con la aparición de eventos adversos, fue el diclofenaco. Aunque los estudios indican que el uso de este medicamento es común y generalmente bien tolerado en la clínica, la investigación⁽³⁸⁾ ya ha informado que la presencia de variantes genéticas

de la enzima CYP2C9, más específicamente el alelo CYP2C9 * 2 y CYP2C9 * 3, aumenta considerablemente el riesgo de trastornos gastrointestinales, incluido sangrado, durante el uso de AINE distintos de la aspirina. En nuestro estudio, dos individuos, heterocigotos para el alelo * 2, informaron reacciones adversas relacionadas con el uso de diclofenaco, un AINE, siendo una reacción alérgica y dolor de estómago.

En nuestros resultados, un individuo, heterocigoto para el alelo * 3, informó una reacción adversa al uso del medicamento Losartan, caracterizada como una reacción alérgica (tos e irritación de garganta). Se ha encontrado previamente una asociación similar⁽³⁹⁾, que relaciona la presencia del alelo * 3 como la variante más significativa para predecir la actividad enzimática, lo que lleva a una disminución significativa en el metabolismo de Losartan, mientras que el alelo * 2 parece ser menos importante para determinar la actividad enzimática de CYP2C9. Otros investigadores⁽⁴⁰⁾, al estudiar a 59 individuos caucásicos con enfermedad renal crónica y en uso crónico de Losartan, encontraron frecuencias alélicas de las variantes * 2 y * 3 de 5% y 6%, respectivamente, cuya presencia estaba directamente relacionada con el aumento en proteinuria y en la no reducción de la presión arterial sistólica y diastólica, lo que confirma la necesidad de realizar estudios sobre el papel de la enzima CYP2C9 y sus variantes no solo en la prevención de eventos adversos, la terapia antihipertensiva con Losartan, así como su efectividad en la práctica clínica. En la muestra de este estudio, el 9.1% de los participantes dijeron que actualmente están usando o ya han usado Losartan, mientras que dos personas informaron la aparición de efectos adversos relacionados con este medicamento, lo que confirma la importancia de las investigaciones que relacionan la enzima CYP2C9 con el metabolismo de este antihipertensivo.

Por lo tanto, nuestros resultados muestran que, con genotipificación previa, cinco personas podrían haberse beneficiado de los resultados farmacogenéticos. Si las dosis se ajustaran de acuerdo con la información genética, los efectos adversos probablemente podrían evitarse ya que estos individuos son metabolizadores intermedios de CYP2C9. Sin embargo, vale la pena mencionar que el beneficio futuro de la genotipificación para los participantes en este estudio puede ser aún mayor, ya que los 20 individuos metabolizadores intermedios restantes pueden tener RAM en el futuro cuando usen medicamentos metabolizados por el CYP2C9, aunque no los hayan informado hasta el momento.

Actualmente, estamos presenciando un aumento en la cantidad de medicamentos disponibles en el mercado brasileño y entre las razones que buscan explicar esta tendencia están el envejecimiento de la población, el aumento de las enfermedades crónicas no transmisibles y

la creencia popular de que la única posibilidad de estar sano es consumir salud, lo que implica un gran deseo de consumir medicamentos, uno de los símbolos más importantes de salud en esta sociedad^(2,41). Los resultados encontrados en este estudio ayudan a confirmar esta tendencia, ya que fue casi unánime (98.5%) el uso anterior o actual de medicamentos metabolizados por la enzima CYP2C9.

En Brasil, se estima que el 23% de la población consume el 60% de la producción nacional de medicamentos, especialmente las personas mayores de 60 años, cuya otra característica común es la polifarmacia, es decir, el uso de cuatro o más medicamentos⁽⁴²⁾. En nuestro estudio, la polifarmacia se verificó en más del 75% de los participantes de la investigación.

Las fallas terapéuticas y la ocurrencia de eventos adversos relacionados con las drogas contribuyen a la fuerte frecuencia y prevalencia de ingresos hospitalarios. En este sentido, un estudio realizado en tres hospitales de enseñanza terciaria en Japón encontró que aproximadamente dos tercios de los eventos adversos y errores de medicación ocurrieron en la fase de pedido/separación, seguido de monitoreo (18.7%), administración (14%) y dispensación (2,33%), lo que aumenta considerablemente la duración de la estancia hospitalaria⁽⁴³⁾.

De esta manera, nuestro estudio aporta evidencia clara de que la genotipificación de los alelos * 2 y * 3 es relevante en nuestra población y respalda la aplicación de los conceptos de farmacogenética para la planificación y administración de medicamentos, cuya dosis puede evaluarse en el contexto de "metabolizadores extensivos", "metabolizadores intermedios" y "metabolizadores lentos" para tener una evaluación más precisa del riesgo al que está expuesto el paciente en relación con las RAMs.

Ratificamos que la administración de medicamentos es un cuidado fundamental del profesional de enfermería y que requiere innovación constante dentro del proceso de enfermería. Es necesario un dominio del conocimiento, que es complejo porque implica interacciones farmacológicas, mecanismo de acción y complicaciones clínicas derivadas de los efectos adversos. Esta es competencia del enfermero, ya que él es el profesional responsable de conocer el historial clínico del paciente y debe verificar la prescripción médica antes de administrar el medicamento⁽⁴⁴⁾. La farmacogenética viene a agregar y subsidiar el empoderamiento de la enfermería y del paciente⁽⁴⁵⁾.

Desde el punto de vista de la gestión de la salud pública, los enfermeros tienen un papel crucial en la evaluación del costo-beneficio de aplicar este enfoque en la práctica profesional. De hecho, la necesidad urgente de realizar este tipo de investigación en Brasil es clara^(8,11). En el presente estudio, tratamos de imaginar el papel que puede desempeñar la universidad pública en la promoción del comienzo de la aplicación de la farmacogenómica en

el sistema de salud único al ofrecer estos exámenes a un precio de costo. En este contexto, estimamos el costo por paciente de la genotipificación de los alelos * 2 y * 3 a R\$ 21,07, un valor mucho más bajo que el costo promedio de una hospitalización en una clínica médica en el estado de São Paulo en 2019, que fue de R\$ 1.433,16⁽⁴⁶⁾.

Si consideramos que, de 67 participantes, cinco tenían RAM evitable con esta prueba genética, podríamos proponer el siguiente análisis: 67 pacientes multiplicados por el costo de los exámenes o el costo de cinco hospitalizaciones potenciales. Podemos ver que llevar a cabo el examen genético le cuesta al SUS (Sistema Único de Salud) menos (R\$ 1.411,69) que el costo de cinco hospitalizaciones (R\$ 7.165,80). Si también consideramos que la información genética no cambia durante la vida del paciente, podemos imaginar que cada examen puede evitar RAM severas con el tiempo, lo que maximiza aún más el beneficio económico de adoptar la farmacogenética. Así, el presente estudio confirma la importancia de las asociaciones entre el campo académico y el hospital universitario, por ejemplo, en vista de la viabilidad financiera de la inversión en prevención versus asistencia, ya establecida en la literatura⁽⁴⁷⁾, y que también puede llevarse a cabo mediante estudios farmacogenéticos.

Para corroborar esta idea, una investigación realizada en Alemania utilizó el registro de pacientes para calcular los costos financieros, durante 1 año, del tratamiento de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, con o sin análisis farmacogenético para polimorfismos en los genes CYP2D6. El estudio concluyó que la genotipificación previa era responsable de reducir el 28% del gasto en metabolizadores lentos y ultrarrápidos. Esta evidencia confirmó que estos tipos de metabolizadores generan costos más altos para el sistema de salud que aquellos que tienen el genotipo ancestral para CYP2D6, y que estos costos podrían reducirse significativamente mediante pruebas farmacogenéticas antes del inicio de la terapia con antipsicóticos y antidepressivos⁽⁴⁸⁾.

La importancia de las pruebas farmacogenéticas es más evidente cuando se observa la cantidad de recursos financieros gastados debido al aumento de la estadía en el hospital causada por la ocurrencia de errores o eventos adversos. Por lo tanto, es esencial destacar los resultados de un estudio realizado en los EE. UU., que señala que el costo ajustado de hospitalización para pacientes que sufrieron algún tipo de evento adverso relacionado con medicamentos fue mayor a US\$ 1.851,43 que en comparación con la hospitalización sin que ocurrieran estos eventos⁽⁴⁹⁾. El costo total estimado de hospitalización relacionado con eventos adversos de 2008 a 2011 en los EE. UU. fue de US\$ 142 mil millones. Solo en 2011, el costo total de hospitalización relacionado con las RAMs se estimó en US\$ 38,9 mil millones⁽⁴⁹⁾.

Además del valor financiero, sabemos cuánto tiempo las hospitalizaciones son generalmente largas, incluidas las causadas por RAM, y representan una tensión y sufrimiento en la vida de los pacientes y sus familias, lo que contribuye al empeoramiento de la calidad de vida y la afirmación de un modelo de salud especializado y centrado en el hospital, en oposición a la tendencia actual de un sistema reconstruido a través del eje de atención primaria y salud familiar⁽⁴⁷⁾.

El tercer eje de aplicación de los datos presentados en este trabajo se refiere al papel educativo que desempeñan los enfermeros al transmitir los conocimientos al paciente y a otros profesionales del equipo de salud multidisciplinario.

Abogar por el paciente es uno de los cuidados más importantes y una de las funciones más conocidas del profesional de enfermería⁽⁵⁰⁾. El enfermero tiene la oportunidad de apropiarse del conocimiento farmacogenómico, educar al paciente (ofreciendo la posibilidad de empoderarlo) y ayudar al equipo multidisciplinario a personalizar la terapia de tal manera que aumente la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico⁽⁵¹⁾.

Pieza clave para la promoción de la salud desde la Carta de Ottawa en 1986, el empoderamiento (un término derivado del inglés "empowerment") puede entenderse como un proceso de empoderamiento de individuos y comunidades para tomar un mayor control sobre los factores individuales, socioeconómicos y ambientales que afectan salud⁽⁵²⁾. Entre los factores individuales, podemos inferir que hay información genética y el derecho a obtener y usar esa información. Dada la posibilidad real y las poderosas implicaciones del crecimiento en el uso de la información genética, es necesario educar a la población de manera general, lo cual, además de carecer de nociones básicas de genética y farmacología, aún debe prestar atención a los aspectos éticos, familiares, sociales, legales y financieros que esta información puede afectar⁽⁵³⁾.

Es importante resaltar que el proceso de enfermería se caracteriza por ser una oportunidad poderosa para fortalecer la competencia educativa, esencial en el proceso de trabajo del enfermero⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾. El proceso de enfermería puede contribuir en este sentido, en la medida en que favorezca acciones educativas directas con pacientes y familiares con respecto al tratamiento adecuado, así como los signos y síntomas importantes asociados con él.

Un estudio desarrollado en instituciones del estado de Espírito Santo identificó que las acciones tomadas superficialmente con pacientes pueden descalificar las otras etapas del proceso de enfermería⁽⁵⁶⁾. Por otro lado, una investigación realizada en Hungría ha demostrado que los pacientes empoderados, identificados como alfabetizados y capacitados, informaron una mejor salud en comparación con cualquier otro grupo de pacientes⁽⁵⁷⁾.

El empoderamiento también se lleva a cabo con respecto al propio enfermero en todos sus niveles de desempeño, ya que el dominio de ciertos conocimientos lo impulsa hacia una toma de decisiones de salud más efectiva y eficiente^(21,58-59). De hecho, existe evidencia de que el uso de farmacogenética en países donde se implementa esto impacta positivamente el proceso de atención tanto para el profesional de enfermería como para el paciente⁽⁶⁰⁾.

A través de la enseñanza y el empoderamiento farmacogenético, también contribuiremos a la formación de profesionales de la salud más sensibles, capaces de percibir a cada individuo como único y, de esta manera, adaptar su forma de asistencia para cada persona, transformando la relación de atención en la medida que el individuo se convierte en un sujeto activo de su tratamiento. También es importante adherirse cada vez más al proceso de enfermería, de modo que los pacientes y los miembros de la familia puedan ser educados para que sean protagonistas de su propio proceso de atención.

Como limitación del estudio, destacamos que la muestra relativamente pequeña no permite la detección de alelos raros, pero esto no fue un problema, ya que los alelos * 2 y * 3 son relativamente comunes y explican la mayoría de los casos de metabolismo reducido de CYP2C9. Otra limitación se refiere al hecho de que los participantes de la población general y no los pacientes acompañados por un servicio de salud fueron evaluados. Por un lado, esto redujo la posibilidad de identificar efectos adversos graves, pero tiene la ventaja de permitir que los resultados se visualicen en la población de manera más global. Finalmente, el análisis de costos se realizó en un contexto específico, como la universidad que presta un servicio a la sociedad. Es necesario un análisis de costos con el sector privado, incluidos salarios, capacitación, adquisición de equipos y costos fijos como electricidad, agua, espacio físico, entre otros.

Conclusión

Hay elementos que apuntan no solo a la relevancia, sino también a la viabilidad de aplicar la farmacogenética en el contexto de la enfermería brasileña. Existe evidencia de costo-beneficio favorable y potencial para beneficiar a pacientes que podrían evitar reacciones adversas a los medicamentos.

Agradecimientos

Agradecemos especialmente por el apoyo del investigador Guilherme Brites Anselmi, quien ayudó en los experimentos y en la realización del proyecto de extensión vinculado a esta investigación científica.

Referencias

1. (OMS) OMdS. Segurança dos medicamentos: um guia para detectar e notificar reações adversas a medicamentos. Por que os profissionais de saúde precisam entrar em ação Brasília: OPAS/OMS. [Internet]. 2004 [cited Nov 19, 2016]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=2375408&_101_type=document
2. Silva PS, Lacchini R, Gomes VA, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic implications of the eNOS polymorphisms for cardiovascular action drugs. *Arq Bras Cardiol*. [Internet]. 2011 Feb [cited Sept 26, 2018];96(2):e27-34. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2011000200017&lng=en&nrm=iso&tlng=en
3. Knisely MR, Carpenter JS, Draucker CB, Skaar T, Broome ME, Holmes AM, et al. CYP2D6 drug-gene and drug-drug-gene interactions among patients prescribed pharmacogenetically actionable opioids. *Appl Nurs Res*. [Internet]. 2017 Dec [cited Aug 14, 2018];38:107-10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5734108/>
4. Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina*. (Ribeirão Preto). [Internet]. 2006 Dec [cited Aug 14, 2018];39(4):515-21. Available from: http://revista.fmrp.usp.br/2006/vol39n4/1_farmacogenetica_principios_aplicacoes_perspec.pdf
5. Lacchini R, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetics of erectile dysfunction: navigating into uncharted waters. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2014 Aug [cited Jul 17, 2016];15(11):1519-38. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/full/10.2217/pgs.14.110?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&
6. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, Daly AK, Garte S, Nebert DW. Human cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. [Internet]. 2001 Dec [cited Jul 17, 2016];10(12):1307-8. Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/10/12/1307.long>
7. Lacchini R, Oliveira-Paula G, Tanus-Santos JE. Genetics of Endothelium. In: Protasio Lemos Da Luz PLFRML, Antonio Carlos Palandri Chagas, editores. *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*. San Diego: Elsevier; 2018. p. 153-70.
8. Rodrigues-Soares F, Suarez-Kurtz G. Pharmacogenomics research and clinical implementation in Brazil. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. [Internet]. 2019 May [cited

- Aug 11, 2019];124(5):538-49. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13196>
9. Tavares LC, Marcatto LR, Santos P. Genotype-guided warfarin therapy: current status. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2018 May [cited Sept 5, 2019];19(7):667-85. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs-2017-0207>
10. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Stein CM, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sept [cited Sept 5, 2019];102(3):397-404. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546947/>
11. Santos PC, Marcatto LR, Duarte NE, Gadi Soares RA, Cassaro Strunz CM, Scanavacca M, et al. Development of a pharmacogenetic-based warfarin dosing algorithm and its performance in Brazilian patients: highlighting the importance of population-specific calibration. *Pharmacogenomics*. [Internet]. 2015 Jul [cited Sept 5, 2016];16(8):865-76. Available from: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/pgs.15.48?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
12. Brennan KS. Clinical implications of pharmacogenetic and microarray testing for advanced practice nurses. *J Am Assoc Nurse Pract*. [Internet]. 2015 May [cited Jul 11, 2016];27(5):246-55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/2327-6924.12237?sid=nlm%3Apubmed>
13. Muller-Staub M, Graaf-Waar H, Paans W. An Internationally Consented Standard for Nursing Process-Clinical Decision Support Systems in Electronic Health Records. *Comput Inform Nurs*. [Internet]. 2016 Nov [cited Jul 11, 2019];34(11):493-502. Available from: http://www.acendio.net/An_Internat_Consented_NP-CDSS_Standard.pdf
14. Miskir Y, Emishaw S. Determinants of Nursing Process Implementation in North East Ethiopia: Cross-Sectional Study. *Nurs Res Pract*. [Internet]. 2018 Sept [cited Aug 9, 2019];2018:7940854. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6147006/>
15. Teixeira AM, Tsukamoto R, Lopes CT, Silva R. Risk factors for unstable blood glucose level: integrative review of the risk factors related to the nursing diagnosis. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet] 2017 Jun 5 [cited Aug 9, 2018];25:e2893. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5479373/>
16. Pinto JAF, Freitas PHB, Nunes FDD, Granjeiro PA, Santos LLD, Machado RM. Prevalence of polymorphisms in the ANKK1, DRD2, DRD3 genes and metabolic syndrome in refractory schizophrenia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet] 2018 May [cited Sept 26, 2019];26:e2983. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5969827/>
17. Haylett WJ. The Relationship of Genetics, Nursing Practice, and Informatics Tools in 6-Mercaptopurine Dosing in Pediatric Oncology [Formula: see text]. *J Pediatr Oncol Nurs*. [Internet]. 2017 Sept [cited Jul 12, 2018];34(5):342-6. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1043454217713446?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
18. Moraes J, Lacchini R. Experiências de um Programa de Extensão: Conscientização da População Sobre a Importância e Utilização da Farmacogenética. 2017 Nov [cited Jul 12, 2018];18:55-69. Available from: <http://www.revistas.usp.br/rce/article/view/143593/138258>
19. (FDA) FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. 2018 [cited Feb 14, 2019]. Available from: <https://www.fda.gov/media/107901/download>
20. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MTM, et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data. *N Engl J Medicine*. [Internet]. 2009 Aug [cited Jul 12, 2018];360(16):753-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722908/>
21. Pestka EL, Shea CE. Advocating for the Use of Pharmacogenomics: One Nurse's Story. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. [Internet]. 2016 Jul [cited Jul 11, 2018];54(7):38-42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27362384>
22. Pestka EL, Hale AM, Johnson BL, Lee JL, Poppe KA. Cytochrome P450 testing for better psychiatric care. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. [Internet]. 2007 Oct [cited Sept 26, 2018];45(10):15-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17990736>
23. Dodson CH. Pharmacogenomics: Principles and Relevance to Oncology Nursing. *Clin J Oncol Nurs*. [Internet]. 2017 Dec [cited Jul 11, 2018];21(6):739-45. Available from: https://pdfs.semanticscholar.org/1694/89067b88fe42751e3ec2e6e2b9a91afdf594.pdf?_ga=2.103466496.1005349126.1574862572-1126128029.1574862572
24. Amato RJ, Boland J, Myer N, Few L, Dowd D. Pharmacogenomics and Psychiatric Clinical Care. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. [Internet]. 2018 Jan [cited Aug 20, 2019];1;56(1):22-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28990639>
25. Vianna-Jorge R, Perini JA, Rondinelli E, Suarez-Kurtz G. CYP2C9 genotypes and the pharmacokinetics of tenoxicam in Brazilians. *Clin Pharmacol Ther*. [Internet]. 2004 Jul [cited Aug 20, 2016];76(1):18-26. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.cpt.2004.03.002>
26. Botton MR, Bandinelli E, Rohde LE, Amon LC, Hutz MH. Influence of genetic, biological and pharmacological

- factors on warfarin dose in a Southern Brazilian population of European ancestry. *Br J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2011 Sept [cited Sept 26, 2018];72(3):442-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175513/>
27. Limdi NA, Wadelius M, Cavallari L, Eriksson N, Crawford DC, Lee MT, et al. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups. *Blood*. [Internet]. 2010 May [cited Jul 21, 2016];115(18):3827-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2865873/>
28. HapMap. The International HapMap Project. 2009 [cited Nov 1, 2016]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/probe/docs/projhapmap/>
29. Xia MM, Wang L, PP PA, Wang HY, Chen MC, Chen Y, et al. The role of CYP2C9 genetic polymorphisms in the oxidative metabolism of diclofenac in vitro. *Pharmazie*. [Internet]. 2014 Dec [cited Jul 21, 2016];69(12):898-903. Available from: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2014/00000069/00000012/art00006?crawler=true>
30. Sridharan K, Modi T, Bendkhale S, Kulkarni D, Gogtay NJ, Thatte UM. Association of Genetic Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 with Bleeding Following Warfarin: A Case-Control Study. *Curr Clin Pharmacol*. [Internet]. 2016 Jan [cited Oct 3, 2018];11(1):62-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26777610>
31. Sconce EA, Khan TI, Wynne HA, Avery P, Monkhouse L, King BP, et al. The impact of CYP2C9 and VKORC1 genetic polymorphism and patient characteristics upon warfarin dose requirements: proposal for a new dosing regimen. *Blood*. [Internet]. 2005 Oct [cited Oct 3, 2018];106(7):2329-33. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article-lookup/doi/10.1182/blood-2005-03-1108>
32. Goh LL, Lim CW, Sim WC, Toh LX, Leong KP. Analysis of Genetic Variation in CYP450 Genes for Clinical Implementation. *PLoS One*. [Internet]. 2017 Jan [cited Oct 3, 2018];12(1):e0169233. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207784/>
33. Bagnall AM, Radley D, Jones R, Gately P, Nobles J, Van Dijk M, et al. Whole systems approaches to obesity and other complex public health challenges: a systematic review. *BMC Public Health*. [Internet]. 2019 Jan [cited Aug 16, 2019];19(1):8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318991/>
34. Alperin JM, Ortiz-Fernandez L, Sawalha AH. Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease. *Front Immunol*. [Internet]. 2018 Oct [cited Aug 16, 2019];9:2496. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6232876/>
35. Yampayon K, Sukasem C, Limwongse C, Chinvarun Y, Tempark T, Rerkpattanapipat T, et al. Influence of genetic and non-genetic factors on phenytoin-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2017 Jul [cited Jul 11, 2018];73(7):855-65. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00228-017-2250-2>
36. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. [Internet]. 2008 Oct [cited Sept 26, 2016];118(18):1894-909. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191087?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed
37. Palikhe NS, Kim SH, Nam YH, Ye YM, Park HS. Polymorphisms of Aspirin-Metabolizing Enzymes CYP2C9, NAT2 and UGT1A6 in Aspirin-Intolerant Urticaria. *Allergy Asthma Immunol Res*. [Internet]. 2011 Oct [cited Oct 11, 2018];3(4):273-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3178826/>
38. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, et al. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol*. [Internet]. 2004 Jan [cited Sept 26, 2016];141(2):205-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1574205/>
39. Klein TE, Altman RB, Eriksson N, Gage BF, Kimmel SE, Lee MT, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*. [Internet]. 2009 Feb [cited Aug 12, 2018];360(8):753-64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722908/>
40. Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, Hilliard T, Boyette T, Hu Y, et al. CYP2C9 genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. [Internet]. 2009 Sept [cited Aug 10, 2019];65(9):947-53. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2901912/>
41. Fleming I, Goetten L. Medicamentos mais utilizados pelos idosos: implicações para a enfermagem. *Arq Ciênc Saúde Unipar*. [Internet]. 2005 Aug [cited Aug 10, 2019];9(2):121-8. Available from: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1284732063184.pdf>
42. Secoli S. Polifarmácia: interações e reações adversas no uso de medicamentos por idosos. *Rev Bras Enferm*. [Internet]. 2010 Feb [cited Aug 10, 2019];63(1):136-40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000100023
43. Noguchi C, Sakuma M, Ohta Y, Bates DW, Morimoto T. Prevention of Medication Errors in Hospitalized Patients: The Japan Adverse Drug Events Study. *Drug Saf*. [Internet]. 2016 Nov [cited Jul 11, 2018];39(11):1129-37. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40264-016-0458-1>

44. Williams JK, Katapodi MC, Starkweather A, Badzek L, Cashion AK, Coleman B, et al. Advanced nursing practice and research contributions to precision medicine. *Nurs Outlook*. [Internet]. 2016 Apr [cited Jul 11, 2018];64(2):117-23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029655415003243?via%3Dihub>
45. Appel SJ, Cleiment RJ. Identifying Women at Risk for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome Utilizing Breast Care Nurse Navigation at Mammography and Imaging Centers. *J Natl Black Nurses Assoc*. [Internet]. 2015 Dec [cited Jul 11, 2018];26(2):17-26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27045154>
46. Datasus. Indicadores de Recursos, E.11 Valor médio pago por internação hospitalar no SUS (AIH). [Internet]. 2006 [cited Nov 14, 2016]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/e11.def>
47. Mendes E. As redes de atenção à saúde. *Ciênc Saúde Coletiva*. [Internet]. 2010 Aug [cited Nov 14, 2016];15(5):2297-305. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000500005
48. Herbild L, Andersen SE, Werge T, Rasmussen HB, Jurgens G. Does pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and 2C19 among patients with diagnoses within the schizophrenic spectrum reduce treatment costs? *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. [Internet]. 2013 Oct [cited Aug 11, 2019];113(4):266-72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.12093>
49. Poudel DR, Acharya P, Ghimire S, Dhital R, Bharati R. Burden of hospitalizations related to adverse drug events in the USA: a retrospective analysis from large inpatient database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. [Internet]. 2017 Jun [cited Aug 11, 2019];26(6):635-41. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pds.4184>
50. KSA H, Lenardt M. Tecnologia educacional para o empoderamento junto a idosos com diabetes mellitus. *Texto Contexto Enferm*. [Internet]. 2010 Jun [cited Aug 11, 2019];19(2):358-65. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072010000200018
51. Dixon DM, Sweeney KG, Gray DJ. The physician healer: ancient magic or modern science? *Br J Gen Pract*. [Internet]. 1999 Apr [cited Sept 26, 2016];49(441):309-12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1313401/>
52. Heidmann I, Almeida M, Boehs A, Wosny A, Monticelli M. Promoção à saúde: trajetória histórica de suas concepções. *Texto Contexto Enferm*. [Internet]. 2006 Jun [cited Aug 11, 2019];15(2):352-8. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v15n2/a20v15n2.pdf>
53. Berlin DS, Person MG, Mittal A, Oppezio MA, Chin DB, Starr B, et al. DNATwist: A Web-Based Tool for Teaching Middle and High School Students About Pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Therapeutics*. [Internet]. 2010 Apr [cited Aug 11, 2019];87(4):393-5. Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/clpt.2009.303>
54. Barros A, Sanches CG, Lopes JL, Dell'Acqua MCQ, Lopes MHB, Silva RCG. Processo de enfermagem: guia para a prática. São Paulo: Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo; 2015.
55. Massaroli A, Martini JG, Moya JLM, Pereira MS, Tipple AFV, Maestri E. Skills for generalist and specialist nurses working in the prevention and control of infections in Brazil. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [Internet]. 2019 Apr [cited Aug 11, 2019];27:e3134. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6528634/>
56. Marchiori GRS, Alves VH, Rodrigues DP, Santos MV, Branco MBLR, Gabriel AD. Saberes sobre processo de enfermagem no banco de leite humano. *Texto Contexto Enferm*. [Internet]. 2018 [cited Sept 5, 2019];27(2):e0390016. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/tce/v27n2/0104-0707-tce-27-02-e0390016.pdf>
57. Nafradi L, Nakamoto K, Csabai M, Papp-Zipernovszky O, Schulz PJ. An empirical test of the Health Empowerment Model: Does patient empowerment moderate the effect of health literacy on health status? *Patient Educ Couns*. [Internet]. 2018 Mar [cited Aug 11, 2019];101(3):511-7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399117305414?via%3Dihub>
58. Phillips A. Effective approaches to health promotion in nursing practice. *Nurs Stand*. [Internet]. 2019 Mar [cited Sept 5, 2019];34(4):43-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31468937>
59. Bostrom AC. Technological Advances in Psychiatric Nursing: An update. *Nurs Clin North Am*. [Internet]. 2016 Jun [cited Sept 26, 2018];51(2):151-60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029646516000025?via%3Dihub>
60. White MM, Walker DK, Howington LL, Cheek DJ. Pharmacogenomics and Psychiatric Nursing. *Issues Ment Health Nurs*. [Internet]. 2019 Feb [cited Aug 11, 2019];40(2):194-8. Available from: [https://www.npjjournal.org/article/S1555-4155\(18\)30791-8/fulltext](https://www.npjjournal.org/article/S1555-4155(18)30791-8/fulltext)

Recibido: 26.04.2019

Aceptado: 03.02.2020

Editora Asociada:
Evelin Capellari Carnio

Copyright © 2020 Revista Latino-Americana de Enfermagem
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY.

Esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre que le sea reconocida la autoría de la creación original. Esta es la licencia más servicial de las ofrecidas. Recomendada para una máxima difusión y utilización de los materiales sujetos a la licencia.

Autor de correspondencia:

Riccardo Lacchini

E-mail: rlacchini@eerp.usp.br

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