

artigos breves_ n. 4

Análise de custo-benefício da farmacogenética na terapêutica com varfarina

Ana Raimundo¹, Isabel Picanço¹, Marta Barreto da Silva², Astrid Moura Vicente¹

(1) Unidade de Investigação e Desenvolvimento. Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA.

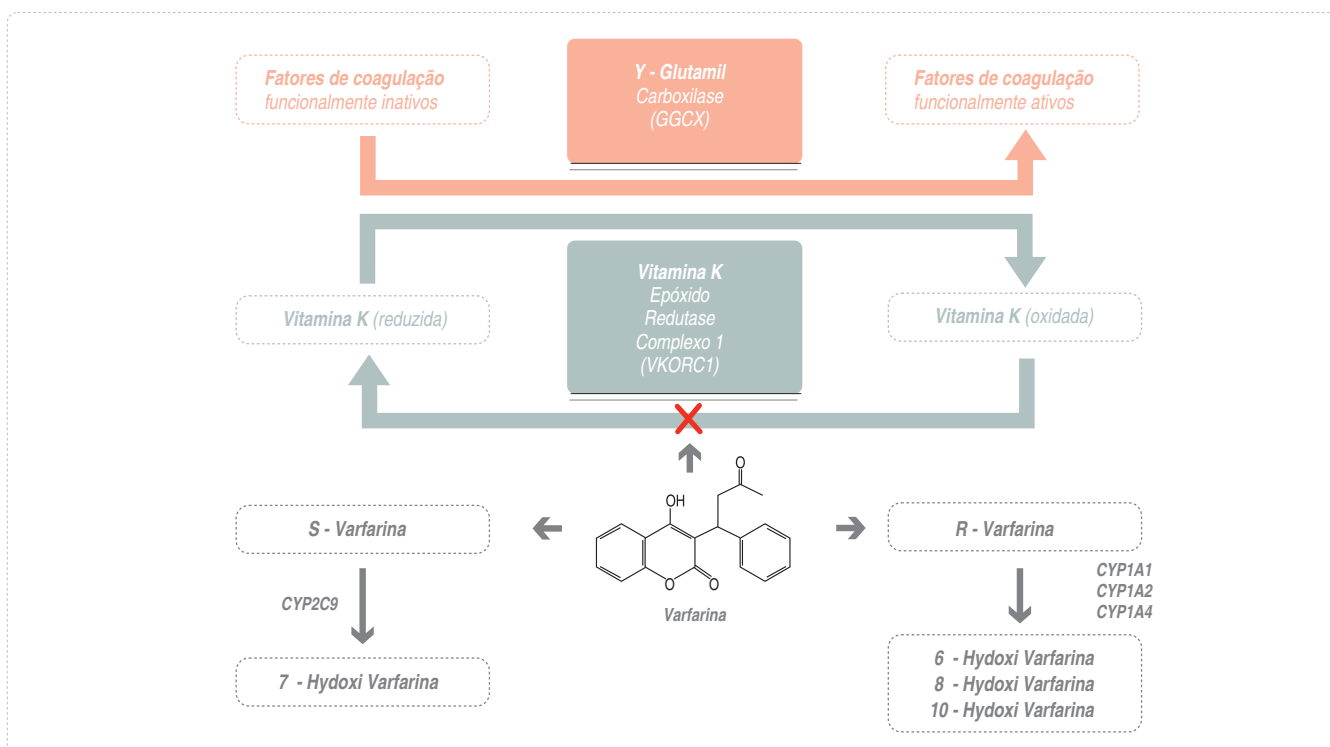
(2) Departamento de Epidemiologia, INSA.

Farmacogenética da Varfarina

A varfarina é um anticoagulante oral de grande eficácia na terapêutica das doenças cardiovasculares (1), que apresenta, no entanto, um intervalo terapêutico muito estreito e uma elevada variabilidade inter-individual na resposta. Durante a fase de estabilização da dosagem, os doentes apresentam, por isso, um risco elevado de sofrerem episódios hemorrágicos ou trombóticos (2).

A varfarina produz o seu efeito anticoagulante ao interferir no ciclo de interconversão da vitamina K e do seu epóxido, essencial para a ativação dos fatores de coagulação em circulação (Figura 1), pertencendo ao grupo dos fármacos "Antagonistas da Vitamina K" (3,4).

Figura 1: Representação esquemática do ciclo da Vitamina K, e do modo de ação e metabolização da varfarina no organismo (adaptado de Mahajan et al, 2010).



O gene *VKORC1*, que codifica a enzima alvo da varfarina, e o gene *CYP2C9*, que codifica a principal enzima responsável pela metabolização da varfarina no organismo, estão associados à resposta à terapêutica com varfarina. Estes genes foram estudados em várias populações, demonstrando-se que as variantes genéticas *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 e *VKORC1*-1639G>A aumentam, no indivíduo portador, a sensibilidade à varfarina. Estes polimorfismos explicam até 56% da variabilidade individual na resposta ao tratamento, quando associados a fatores clínicos como medicação concomitante, indicação para a terapêutica, peso e idade (4).

Dados de genotipagem destes polimorfismos na população portuguesa evidenciam que 36% dos indivíduos genotipados tem pelo menos uma das variantes alélicas *CYP2C9**2 e *3 e que 70% tem a variante *VKORC1*-1639G>A (5,6).

Tabela 1: Frequência dos genótipos de *CYP2C9* e *VKORC1* em Portugal (n = 469). Compilação de dados de três estudos na população portuguesa (DPSPDNT, Castelo Branco et al, 2011 e Jorge et al, 2010).

Genótipo	Nº de indivíduos	%
<i>CYP2C9</i> *1/*1	301	64,2%
<i>CYP2C9</i> *1/*2	112	23,9%
<i>CYP2C9</i> *2/*2	15	3,2%
<i>CYP2C9</i> *1/*3	31	6,6%
<i>CYP2C9</i> *3/*3	1	0,2%
<i>CYP2C9</i> *2/*3	9	1,9%
<i>VKORC1</i> GG	142	30,3 %
<i>VKORC1</i> GA	260	55,4 %
<i>VKORC1</i> AA	67	14,3 %



artigos breves_ n. 4

A elevada prevalência destas variantes na população portuguesa, associada à sua importância na predição da dose adequada de varfarina para cada indivíduo, são fatores que podem justificar a análise farmacogenética de doentes em início de terapêutica ou com dificuldades em estabilizar a dose, contribuindo para um ajuste mais rápido e consequente redução dos eventos adversos associados a este anticoagulante.

Análise de Custo-Benefício

Para se proceder à avaliação dos custos e benefícios da análise farmacogenética da varfarina, determinou-se que o ensaio, no INSA, tem um custo de cerca de 78 €. A partir de dados fornecidos pelo Infarmed estima-se que, anualmente, 16.600 doentes iniciam esta terapêutica, assumindo um período de tratamento médio de 3 anos (7). Os doentes que poderão beneficiar de uma análise farmacogenética são os portadores das variantes *CYP2C9**2 e *3, associadas a metabolização lenta da varfarina e risco aumentado de hemorragia, e os portadores da variante *VKORC1*-1639G>A, associada ao tempo necessário para atingir a dosagem adequada. Assumindo uma genotipagem de 95% dos casos (15.770 doentes), 36% (5.677) dos doentes a iniciar terapêutica serão portadores das variantes *CYP2C9**2 e *3. O risco de hemorragia grave ou fatal destes indivíduos estima-se em 12,5 por 100 doentes-ano (709 doentes-ano), mais do dobro do risco dos indivíduos *wt* (5,6 por 100 doentes-ano, ou 318 doentes-ano) (7,8,9). Prevê-se que a genotipagem do *CYP2C9* reduza o risco dos portadores das variantes para o nível dos indivíduos *wt*, levando a uma diminuição anual de 391 internamentos por hemorragia grave devidos à terapêutica com varfarina (7). Sendo o custo médio destes internamentos de 4.067€ (10,11), a genotipagem destes doentes traduz-se numa poupança em assistência hospitalar de cerca de 1,6 Milhões €/ano para o Serviço Nacional de Saúde. Considerando que os custos da análise farmacogenética são de cerca de 1,2 Milhões€/ano, a economia global é de 0,4 Milhões€/ano. Outros benefícios intangíveis, mas de enorme importância, são a melhoria da qualidade e da esperança de vida do doente. A genotipagem do gene *VKORC1* não foi considerada porque as suas variantes influenciam principalmente o estabelecimento rápido da dosagem adequada, mais difícil de analisar quantitativamente (9). No entanto, os dados de genotipagem de ambos os genes são incluídos, conjuntamente com dados clínicos, físicos e demográficos, num algoritmo para estabelecimento da dosagem personalizado (www.warfarindosing.org).

Conclusão

Este estudo evidenciou que os benefícios para a Saúde Pública ultrapassam os custos inerentes à implementação do serviço de farmacogenética da varfarina no INSA (Quadro 1), trazendo outros proveitos ao nível da esperança média e da qualidade de vida dos doentes, particularmente em início de terapêutica ou em situações de maior dificuldade na estabilização da dose. A farmacogenética tem assim o potencial de aumentar a segurança e a eficácia da administração de fármacos como a varfarina, apresentando uma relação custo/benefício positiva.

Quadro 1: Resumo dos principais custos e benefícios estimados associados à implementação da análise farmacogenética da varfarina à população portuguesa em início de tratamento.

Custos previstos	1,2 M €/ano (análise farmacogenética de 15.770 doentes/ano)
Benefícios previstos	1,6 M €/ano (menos 391 internamentos por episódios hemorrágicos graves/ano)
Tangíveis	
Intangíveis	Melhor qualidade de vida Maior esperança de vida

Referências bibliográficas:

- (1) Ansell J, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl):160S-198S.
- (2) Infarmed - Prontuário Terapêutico – 10 : Março de 2011 [Em linha]. Lisboa: Infarmed, 2011. [consult. 14-12-2011] Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/PRONTUARIO/pt10_web.pdf
- (3) Mahajan P, et al. Clinical applications of pharmacogenomics guided warfarin dosing. Int J Clin Pharm. 2011 Feb;33(1):10-9.
- (4) Wadelius M, et al. Common *VKORC1* and *GGCX* polymorphisms associated with warfarin dose. Pharmacogenomics J. 2005;5(4):262-70.
- (5) Castelo Branco C, Mota-Vieira L. The Genetic Makeup of Azoreans Versus Mainland Portugal Population. In Human Genetic Diseases (ed. D. Plaseska-Karanfilska). Croatia: InTech, 2011: 129-160. ISBN: 978-953-307-936-3.
- (6) Jorge E, et al. Caracterização genética da sensibilidade aos dicumarínicos numa população de doentes anticoagulados e portadores de patologia cardíaca [131]. Rev. Port. Cardiol. 2010; 29 (2): 1831-1838.
- (7) McWilliam A, Lutter R, Nardinelli C. AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies Health Care Savings from Personalizing Medicine Using Genetic Testing: The Case of Warfarin. AEI-Brookings Joint Center; AEI-Brookings Joint Center for Regulatory Studies, 2006.
- (8) Higashi MK, et al. Association between *CYP2C9* genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. JAMA. 2002 Apr 3;287(13):1690-8.
- (9) Limdi NA, et al. Influence of *CYP2C9* and *VKORC1* 1173C/T genotype on the risk of hemorrhagic complications in African-American and European-American patients on warfarin. Clin. Pharmacol. Ther. 2008;83:312–321
- (10) Fanikos J, et al. Major bleeding complications in a specialized anticoagulation service. Am J Cardiol. 2005;96:595-598.
- (11) Administração Central do Sistema de Saúde. Contabilidade Analítica 2006. Hospitais do SNS [Em linha]. Lisboa: ACSS, 2007. [consult. 14-12-2011] Disponível em: http://www.acss.min-saude.pt/1DDA6CD2-C029-4F76-BF71-BB7B8E317A81/FinalDownload/DownloadId-6ACE70E55C92FAB139552516B79AD413/1DDA6CD2-C029-4F76-BF71-BB7B8E317A81/Portals/0/DownloadsPublicacoes/SNS/Info_gestao/Contab_Analitica_2006_Hospitais_SNS.pdf