

# Tese associa fatores genéticos a efeitos colaterais de medicamento

Estudo feito com crianças analisou ganho de peso, complicações metabólicas e alterações hormonais

ISABEL GARDENAL  
bel@unicamp.br

**T**odos os medicamentos podem trazer efeitos colaterais aos que os ingerem. A existência da bula comprova essa realidade. Mas não é somente isso. Muitos desses efeitos podem levar o paciente à hospitalização e até mesmo a quadros de maior gravidade. Quando se trata então de uma criança, para que a indicação de um fármaco seja acertada, é preciso muito critério do médico que faz a prescrição. Algumas drogas geram danos ao organismo em formação, que podem se arrastar pela vida adulta.

Um estudo de fôlego, que resulta de uma tese de doutorado defendida na Faculdade de Ciências Médicas (FCM), lança luz ao entendimento da farmacogenética da risperidona, um medicamento genérico consumido em larga escala mundialmente, pertencente à classe dos antipsicóticos e cujos nomes comerciais são riss, risperidon, risperdal, entre outros. O medicamento é prescrito em casos de autismo, retardo mental, agressividade e hiperinesia, entre outros sintomas, tanto para crianças como para adultos.

O trabalho mostrou que há fatores genéticos envolvidos nos efeitos colaterais desse fármaco e, se forem melhor entendidos, será possível no futuro definir quais crianças não podem, em hipótese alguma, ingerir determinado fármaco. “Com isso, não será preciso esperar o efeito colateral aparecer e se chegará a uma prática pediátrica mais personalizada”, conclui o psiquiatra Amilton dos Santos Júnior, autor da investigação.

Apesar desses efeitos não terem sido tão intensos quanto se imaginava, afirma ele, foram sim encontradas associações genéticas no estudo. O gene da dopamina e do citocromo 450, por exemplo, estiveram associados com os valores da pressão arterial.

Foram ainda observadas outras associações do gene da leptina, do *MC4R* (receptor 4 de melanocortina) e do citocromo p450 com o Índice de Massa Corporal (IMC), apontando uma possível ligação deles com a obesidade.

O mesmo ocorreu com o gene da serotonina e do *MC4R* com as concentrações da leptina, e do *SCARB2* (receptor de varredura tipo 2) com a circunferência abdominal, que, quando aumentada, fala a favor da obesidade na região da cintura, a mais perniciosa.

Além disso, o índice HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment*) que está ligado à predisposição ao diabetes, associou-se ao gene da dopamina e do citocromo p450.

## ACHADOS

Amilton avaliou fatores como o ganho de peso, complicações metabólicas (alterações de colesterol, índice HOMA-IR, triglicérides, pressão arterial), alterações hormonais, sobretudo aumento de prolactina (hormônio que tem como principal função estimular a produção de leite pelas glândulas mamárias e que é bastante relevante durante a gestação e o ciclo sexual) e da leptina (hormônio envolvido no controle da saciedade).

## Publicação

Tese: “Farmacogenética dos efeitos adversos da risperidona em crianças e adolescentes”

Autor: Amilton dos Santos Júnior

Orientador: Paulo Dalgalarondo

Coorientador: Gil Guerra Júnior

Unidade: Faculdade de Ciências Médicas (FCM)



Fotos: Antoninho Perri

Amostra do antipsicótico risperidona: medicamento é prescrito em casos de retardo mental e transtornos comportamentais, entre outros sintomas



O psiquiatra Amilton dos Santos Júnior (à direita), autor da investigação: “Os nossos achados foram inéditos numa amostra brasileira de crianças e adolescentes”

O estudioso descreve que o ganho de peso tendeu a ser maior no início do tratamento, quando as crianças ganharam de 1 a 2 kg. “Mas é preciso levar em conta que esse medicamento está sendo oferecido a crianças em fase de crescimento. Por essa razão, não podem ser monitoradas somente pelos quilos. Tomamos ainda a circunferência abdominal e o Índice de Massa Corporal”, comenta. “Esse ganho foi um pouco maior do que seria esperado com o crescimento.”

Quanto às alterações hormonais, a risperidona, em muitos casos, promove o aumento da prolactina (hiperprolactinemia), podendo ocasionar alterações na puberdade (atrasando a sua ocorrência), hirsutismo (crescimento abundante de pelos), acne, aumento das mamas, inclusive nos meninos (ginecomastia). Eles podem se tornar vítimas de *bullying* e por isso abandonar o tratamento, piorando os sintomas. Se já eram agressivos, ficam mais ainda.

Embora no estudo tenha se manifestado hiperprolactinemia em 60% das crianças em uso da risperidona, não significa que, com o aumento do hormônio, o paciente teria que interromper o fármaco. Significa que é preciso monitorar sua ocorrência, verificar as crianças de maior risco e observar se haverá manifestação clínica pela sua ingestão.

Essa investigação, que integra o programa de doutorado em Ciências Médicas, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, concluiu que alguns genes tiveram associação com aumento de peso, de leptina e de alguns outros parâmetros laboratoriais, mas não com a prolactina.

“Também não esperávamos que o gene da dopamina se associasse à hipertensão arterial. Logo, esse achado demanda estudos com casuísticas maiores e com mais polimorfismos genéticos”, sublinha o doutorando.

Em outros países, os estudos procuram associar a genética a efeitos colaterais em adultos com esquizofrenia. Por isso a po-

pulação estudada foi um diferencial. Como a risperidona tem sido usada para diversos quadros, então era fundamental efetuar uma pesquisa com crianças e adolescentes, posto que eles têm um perfil de metabolização e de efeito colateral muito particulares.

Os efeitos colaterais são mais proeminentes no início do tratamento, relata o pesquisador, e a retirada do medicamento deve ser feita com prudência. Caso contrário, a agressividade pode voltar.

O estudo, financiado pela Fapesp, envolveu atividades colaborativas com o Laboratório do Centro de Biologia Molecular e Engenharia Genética (CBMEG), com o grupo da Endocrinopediatria e com a equipe do Laboratório de Fisiologia do HC. Foi orientado pelo docente do Departamento de Psiquiatria da FCM Paulo Dalgalarondo e coorientado pelo docente da área de Endocrinopediatria Gil Guerra Júnior.

## FARMACOGENÉTICA

O mais original no trabalho foi a conexão com a farmacogenética, linha que avalia os efeitos terapêuticos e colaterais de um medicamento antes que apareçam. Esse campo se desenvolve rapidamente no mundo. A Unicamp é uma das pioneiras no Brasil a lidar com essa abordagem.

Essa área busca prever a trajetória de determinados aspectos genéticos e moleculares do gene. “Esperamos fazer uma medicina não mais baseada no processo de tentativa e erro. Com o mapa genético do indivíduo, será possível analisar seu genoma e notar se ele tem um gene associado a algum efeito colateral. Se tiver, o fármaco não deve ser administrado”, esclarece o médico.

Acontece que crianças e adolescentes em tratamento psiquiátrico nos serviços ambulatoriais às vezes precisam usar psicofármacos como a risperidona e outras medicações com ação direta no sistema nervoso central.

Mas fato é que essas medicações não atuam só nos sintomas psiquiátricos. Apesar de serem efetivas, podem causar reações adversas importantes, como por exemplo no sistema endocrinológico e neurológico.

Para esta pesquisa com a risperidona, foi montado um grupo de pesquisadores para investigar tanto a resposta terapêutica como os diagnósticos para os quais ela vem sendo indicada, os sintomas e as reações adversas. A ideia foi avaliar os efeitos colaterais e também saber se os médicos não estão prescrevendo demais.

Foram estudados 120 sujeitos com idade entre oito e 20 anos, a maioria na puberdade (com média de 13 anos) e do sexo masculino. “Não foi uma opção estudar esse público, porém era a maior clientela no Ambulatório de Psiquiatria da Criança e Adolescente no HC”, conta o autor.

## Usos

A risperidona se enquadra na classe dos antipsicóticos, “mas isso na psiquiatria da infância e adolescência acaba soando como um paradoxo, posto que quadros psicóticos são raros nessas fases, e a risperidona é prescrita para outras situações”, realça Amilton.

É mais usada para manejo da agressividade e da impulsividade de vários transtornos mentais graves na infância, contudo, na maioria, as medidas comportamentais ainda são as mais importantes.

Pacientes como os autistas e as crianças com deficiência intelectual se autoagredem e têm manifestações comportamentais pela dificuldade de fazer um processamento cognitivo adequado do que está acontecendo em situações com muitos estímulos. Nesses casos, a risperidona seria bem-empregada, refere Amilton.

Conforme o psiquiatra, esse medicamento é muito indicado na clínica psiquiátrica. Vários laboratórios o produzem, pois não tem patente. Já entrou para o rol dos medicamentos de alto custo (normalmente para casos de esquizofrenia e, recentemente, de transtorno bipolar), uma vez que são prescritos para várias condições disruptivas, deficiência intelectual e transtornos do espectro autista com alteração significativa do comportamento e disforia grave (mudança repentina do estado de ânimo).

Essa droga acaba sendo mais empregada do que deveria por não ter uma contrapartida de outras intervenções não medicamentosas. Poucos profissionais dão conta de dar atenção a essas crianças, visto que há um número insuficiente de psicólogos e psicopedagogos na rede pública, contextualiza o pesquisador.

“Estudos anteriores foram feitos com populações caucasianas e asiáticas. Os nossos achados foram inéditos numa amostra de crianças e adolescentes brasileira, altamente miscigenada”, salienta o psiquiatra. “Apenas testamos genes avaliando a risperidona, mas há outros que não valem só para a psiquiatria infantil. Valem para toda medicina.”