



Estudo da Farmacogenética para a Sinvastatina

PACIENTE		INSTITUIÇÃO DE SAÚDE	
Nome:	N.A.	Nome do médico:	N.A.
Data de nascimento:	N.A.	Referência médica:	N.A.
Género:	N.A.	Instituição de colheita:	N.A.
Etnia:	N.A.	Instituição:	N.A.
Número de consulta/processo:	N.A.		
História familiar:	N.A.	Data de entrada:	N.A.
Motivo do médico requisitante:	Adequação terapêutica	Data de saída:	2017-12-12
Motivo do laboratório de genética:	N.A.		
Propósito do teste:	Farmacogenética		
Tipo de amostra:	Sangue		

1. RESULTADOS

1.1. INFORMAÇÃO SOBRE DOSAGEM

- *1a/*15 / *1b/*5: Risco intermédio de miopatia associada a sinvastatina

Este doente terá uma função intermédia de *SLCO1B1* e, em consequência, um risco intermédio de miopatia associada à administração de sinvastatina. Foi identificada **uma cópia** de um alelo com função diminuída (***5, *15 ou *17**), pelo que, de modo a evitar uma resposta farmacológica adversa, **recomenda-se que a terapêutica seja iniciada com uma dose mais baixa de sinvastatina ou em alternativa administrar outra estatina** (adaptado de [1]). Estudos baseados na prática clínica sugerem que a associação entre o polimorfismo rs4149056 e toxicidade muscular é mais forte no caso da sinvastatina do que para as outras estatinas [1]. Este polimorfismo causa um impacto evidente na farmacocinética da sinvastatina e, num menor grau, na farmacocinética das outras estatinas, dado pela seguinte ordem: pitavastatina, atorvastatina, pravastatina e rosuvastatina [1].

1.2. RECOMENDAÇÕES DE GUIDELINES

Os resultados do teste genético devem ser interpretados no contexto da avaliação clínica, história familiar e origem racial/étnica do doente. Outros fatores como a idade, índice de massa corporal, género, comorbidades metabólicas ou disfunções renal ou hepática podem influenciar o risco de desenvolvimento de toxicidade muscular induzida por estatinas [1, 2, 3].

O *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) [4] do *National Institutes of Health Pharmacogenomics Research Network* desenvolve orientações clínicas (*peer-reviewed* sobre as interações gene-fármaco, as quais são publicadas e atualizadas periodicamente de acordo com os novos desenvolvimentos na área.

O CPIC estabeleceu várias recomendações sobre a interpretação e aplicação clínica dos genótipos de *SLCO1B1* na dosagem de sinvastatina, de modo a evitar o desenvolvimento de reações adversas [5].

2. INFORMAÇÃO TÉCNICA

2.1. METODOLOGIA

1. A extração de DNA foi realizada num equipamento de extração automática pela utilização de um kit comercial. A avaliação da concentração e qualidade de DNA foi realizada por recurso a um espectrofotómetro.
2. A genotipagem foi realizada pela análise de três variantes genéticas do gene *SLCO1B1*, associadas à farmacocinética da sinvastatina.
3. A genotipagem foi realizada utilizando um Microchip de DNA numa plataforma de alto débito, que faz uso da tecnologia iPLEX® MassARRAY® (Agena Bioscience, Inc). O Microchip de DNA permite uma análise genética otimizada, combinando uma reação de PCR específica a cada variante alélica, pela química de extensão de primer, com a espectrometria de massa MALDI-TOF. As diferentes massas obtidas são convertidas em informação genética.

4. De acordo com a brochura da tecnologia iPLEX® da Agena Bioscience, o sistema MassARRAY® realiza a genotipagem de SNPs com um elevado nível de precisão e reprodutibilidade (em ensaios validados, demonstrou uma taxa de atribuição de genótipo com uma precisão superior a 99%).

2.2. PAINEL GENÉTICO

SLCO1B1 : solute carrier organic anion transporter family, member 1B1 | ENSG00000134538

2.3. RISCOS E LIMITAÇÕES

O Simvastatin PGX Kit | 2016 foi produzido sob um elevado processo de controlo de qualidade, o qual não poderá excluir totalmente a possibilidade de existência de erros que possam influenciar os resultados. A fiabilidade dos resultados está garantida sempre e quando tenham sido seguidas as recomendações da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, para a realização deste teste genético. Os resultados do presente relatório estão limitados ao conhecimento científico existente até à data de desenvolvimento deste exame. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA garante a qualidade do conhecimento científico apresentado no relatório. Assumiram-se como verdadeiras as declarações relativas à identidade do doente e médico, propósito do estudo, caso índice e à natureza e identificação dos produtos biológicos analisados.

2.4. GESTÃO DA QUALIDADE

O Simvastatin PGX Kit | 2016 é um dispositivo médico com certificação CE-IVD, desenvolvido pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. Este produto foi registado na Autoridade Reguladora Portuguesa INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA é uma empresa com Sistema de Gestão da Qualidade com certificação ISO NP 9001 e ISO 13485, e que aplica um Programa de Avaliação Externa da Qualidade do UK NEQAS. O laboratório que realiza os testes genéticos compromete-se, em qualquer momento, a cumprir todas as certificações e leis aplicáveis no seu território.

2.5. TERMOS E CONDIÇÕES

A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não será responsável, seja por contrato, responsabilidade civil, garantia ou qualquer outro estatuto ou qualquer outra base de danos especiais, incidentais, indiretos, punitivos, múltiplos ou consequenciais em relação aos resultantes deste documento ou a utilização inadequada do produto descrito neste documento ou qualquer utilização deste produto fora do âmbito de aplicação das licenças escritas expressas ou permissões concedidas pela HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA, na medida permitida pela lei.

Os resultados apresentados na Secção 3.1, Informações Genéticas, são da responsabilidade do laboratório que realizou o teste genético.

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, distribuída ou transmitida sob qualquer forma ou por qualquer meio (eletrónico, mecânico, fotocópia ou gravação) ou armazenada num sistema de recuperação, por qualquer motivo que não seja o uso interno pelo licenciado sem a permissão prévia por escrito da HeartGenetics.

No desenvolvimento da sua atividade a HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA cumpre com rigor todas as exigências previstas na legislação adotada pelas instâncias da União Europeia. Cabe aos parceiros da HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA o cumprimento das normas internas dos ordenamentos jurídicos respetivos. A HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA não se responsabiliza por eventuais violações das normas vigentes nos países de origem dos seus parceiros.

© 2017 HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA. **Todos os direitos reservados.**

DIREÇÃO TÉCNICA

HeartGenetics, Genetics and Biotechnology SA
Cantanhede, 2017-12-12
Portugal

Helena Vazão

Bióloga Molecular, PhD
Diretora Associada de Laboratório
(Responsabilidade da operação)

Susana Rodrigues Santos

Especialista em Genética Humana; Bióloga Molecular, PhD
Diretora de Laboratório
(Responsabilidade da validação)

3. APÊNDICE

3.1. INFORMAÇÃO GENÉTICA

Os resultados, descritos de acordo com a nomenclatura HGVS (<http://www.hgvs.org>), são apresentados na tabela seguinte.

Gene	Referência da alteração genética HGMD	Ensembl	Alteração nucleotídica ¹	Alteração aminoácida	Observação ²
<i>SLCO1B1</i>	CR043952	rs4149015	c.-910G>A	-	WT
<i>SLCO1B1</i>	CM043776	rs2306283	c.388A>G	p.Asn130Asp	HTZ
<i>SLCO1B1</i>	CM043777	rs4149056	c.521T>C	p.Val174Ala	HTZ

¹A identificação numérica associada a cada uma das alterações é indexada a uma sequência de referência obtida da base de dados Ensembl (<http://www.ensembl.org/index.html>).

²HMZ – Homozigotia; HTZ – Heterozigotia; WT – Wild type

3.2. EVIDÊNCIAS PARA OS MARCADORES MOLECULARES

O anexo inclui a interpretação detalhada, relativa à informação genética associada à adequação terapêutica. Todas as evidências são suportadas através de artigos científicos indexados na PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), PharmGKB e a base de dados HGMD Professional 2015.4 (<http://www.hgmd.org>), consultados em Outubro de 2016.

SLCO1B1, CR043952 / rs4149015 + SLCO1B1, CM043776 / rs2306283 + SLCO1B1, CM043777 / rs4149056

Função intermédia de SLCO1B1 - Risco intermédio de miopatia associada a sinvastatina

O gene *SLCO1B1* codifica a proteína SLCO1B1, um transportador hepático que medeia o transporte de estatinas, como a sinvastatina ou atorvastatina, e de outras substâncias exógenas e/ou endógenas para os hepatócitos [6, 7]. Estudos baseados na prática clínica sugerem que a associação entre o polimorfismo rs4149056 e toxicidade muscular é mais forte no caso da sinvastatina do que para as outras estatinas [1].

O polimorfismo rs4149056 é uma variante comum não-sinónima e codificante para uma isoforma proteica da SLCO1B1 com funcionalidade e atividade transportadora reduzidas, conduzindo a concentrações sistémicas de estatina mais elevadas. Em consequência, o risco de efeitos adversos é potenciado [3, 8, 9, 10, 11].

O genótipo TC deste polimorfismo, associado à proteína com função intermédia, tem uma prevalência de 28% em indivíduos de ascendência europeia [12]. Estudos indicam que o alelo C está associado à intolerância às estatinas (OR = 2.05; 95%CI = [1.02;4.09]) na medida em que a concentração de estatinas em circulação é mais elevada em indivíduos portadores deste alelo [8, 13]. Este alelo foi identificado num estudo de associação genómica (estudo GWAS, *Genome Wide Association Study*) como causa dominante de miopatia associada a estatinas em doentes com toma diária de 80 mg de sinvastatina [3, 13, 14].

Um estudo de meta-análise estimou um valor global para o risco de miopatia com uma OR de 2.18 (95%CI = [1.39;3.43]) por cada alelo C [3, 13, 14]. Por sua vez, o *UK Clinical Practice Research Datalink* indica que em doentes a tomar sinvastatina, o desenvolvimento de miopatia severa tem uma OR de 4.97 (95%CI = [2.16;11.43]) por cada alelo C [14].

O estudo *SEARCH* estimou que o risco cumulativo de miopatia para indivíduos heterozigóticos e com administração de 80 mg diárias de sinvastatina é de 3% [13]. Um estudo adicional refere que em doentes com administração de sinvastatina, o alelo C (CC e TC vs TT) aumenta em 3.2x o risco de miopatia (OR = 3.2, 95%CI = [0.83;11.96]) [7]. Por sua vez, doentes com administração diária de sinvastatina superior a 40 mg apresentam um risco acrescido de miopatia (OR = 3.23, 95%CI = [1.74;5.99]) ou de miopatia severa (OR = 6.28, 95%CI = [2.38;16.60]) [14].

3.3. INFORMAÇÃO ADICIONAL

A sinvastatina é uma estatina mais comumente usada para a redução do colesterol, nomeadamente no tratamento de hipercolesterolemia, reduzindo a morbidade e mortalidade cardiovasculares [1, 11, 14]. Embora geralmente bem tolerada, alguns doentes desenvolvem efeitos adversos a nível muscular [14]. A reação farmacológica adversa mais frequentemente associada à toma de estatinas é a toxicidade no músculo esquelético, incluindo mialgias, miopatia, miosite e rabdomiólise. Os níveis séricos de creatina cinase podem também estar elevados. Estas reações adversas parecem ser dependentes da dose administrada [2, 3, 14, 15, 16].

Para a sinvastatina, a associação entre miopatia e o polimorfismo rs4149056 do gene *SLCO1B1* é demonstrada por estudos de elevada qualidade e foi reproduzida em ensaios clínicos randomizados. Por sua vez, para outras estatinas, designadamente a atorvastatina ou pravastatina, esta associação é menos evidente [3, 14]. Estudos demonstram que o haplotipo *SLCO1B1*5* (alelo C do polimorfismo rs4149056) está associado a um risco aumentado para efeitos adversos múltiplos aquando do tratamento com estatinas (atorvastatina, pravastatina ou sinvastatina) em doentes com hipercolesterolemia [3, 14].

Foi reportado que a incidência de miopatia associada a estatinas é de 19% em indivíduos sem nenhuma alelo C, 27% em indivíduos heterozigóticos e 50% em indivíduos homozigóticos para o alelo C do polimorfismo rs4149056 [3, 14].

Com base nestas observações, a FDA (*Food and Drug Administration*) não recomenda a dosagem diária de 80 mg de sinvastatina [17]. Por sua vez, o

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) estabeleceu também várias recomendações para a dosagem de sinvastatina baseadas no genótipo do gene *SLCO1B1* [1].

A tabela abaixo sumariza as normas e recomendações internacionais para a dosagem de sinvastatina de acordo com o genótipo da variante rs4149056 e os diplotipos correspondentes [1].

Recomendações para dosagem de sinvastatina baseadas no fenótipo do gene <i>SLCO1B1</i>			
Fenótipo	Diplotipo	Implicações a nível da sinvastatina	Recomendações para dosagem de sinvastatina
Função normal	*1a/*1a; *1a/*1b; *1b/*1b	Sem risco mais elevado de miopatia	Prescrever a dose inicial desejada e ajustar de acordo com as normas específicas para a patologia alvo.
Função intermédia	*1a/*5; *1a/*15; *1a/*17; *1b/*5; *1b/*15; *1b/*17	Risco aumentado de miopatia	Prescrever uma dose mais baixa ou considerar uma estatina alternativa.
Baixa função	*5/*5; *5/*15; *5/*17; *15/*15; *15/*17; *17/*17	Risco elevado de miopatia	Prescrever uma dose mais baixa ou considerar uma estatina alternativa. Monitorização dos níveis de creatina quinase.

Adaptado de [1]

4. REFERÊNCIAS

- [1] L. B. Ramsey, S. G. Johnson, K. E. Caudle, C. E. Haidar, D. Voora, R. A. Wilke, W. D. Maxwell, H. L. McLeod, R. M. Krauss, D. M. Roden, *et al.*, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **96**, 423 (2014).
- [2] R. A. Wilke, D. W. Lin, D. M. Roden, P. B. Watkins, D. Flockhart, I. Zineh, K. M. Giacomini, and R. M. Krauss, *Nature reviews Drug discovery* **6**, 904 (2007).
- [3] D. Voora, S. H. Shah, I. Spasojevic, S. Ali, C. R. Reed, B. A. Salisbury, and G. S. Ginsburg, *Journal of the American College of Cardiology* **54**, 1609 (2009).
- [4] *Clin Pharmacol Ther* **89**, 464 (2011).
- [5] *Clin Pharmacol Ther* **90**, 625 (2011).
- [6] S. Romaine, K. Bailey, A. Hall, and A. Balmforth, *The pharmacogenomics journal* **10**, 1 (2009).
- [7] L. Brunham, P. Lansberg, L. Zhang, F. Miao, C. Carter, G. Hovingh, H. Visscher, J. Jukema, A. Stalenhoef, C. Ross, *et al.*, *The pharmacogenomics journal* **12**, 233 (2011).
- [8] L. Donnelly, A. Doney, R. Tavendale, C. Lang, E. Pearson, H. Colhoun, M. McCarthy, A. Hattersley, A. Morris, and C. Palmer, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **89**, 210 (2010).
- [9] R. G. Tirona, B. F. Leake, G. Merino, and R. B. Kim, *Journal of Biological Chemistry* **276**, 35669 (2001).
- [10] Y. Kameyama, K. Yamashita, K. Kobayashi, M. Hosokawa, and K. Chiba, *Pharmacogenetics and genomics* **15**, 513 (2005).
- [11] M. K. Pasanen, M. Neuvonen, P. J. Neuvonen, and M. Niemi, *Pharmacogenetics and genomics* **16**, 873 (2006).
- [12] . G. P. Consortium *et al.*, *Nature* **526**, 68 (2015).
- [13] E. Link, S. Parish, J. Armitage, L. Bowman, S. Heath, F. Matsuda, I. Gut, M. Lathrop, and R. Collins, *The New England journal of medicine* **359**, 789 (2008).
- [14] D. F. Carr, H. O'Meara, A. L. Jorgensen, J. Campbell, M. Hobbs, G. McCann, T. van Staa, and M. Pirmohamed, *Clinical Pharmacology & Therapeutics* **94**, 695 (2013).
- [15] P. D. Thompson, P. Clarkson, and R. H. Karas, *Jama* **289**, 1681 (2003).
- [16] J. M. McKenney, M. H. Davidson, T. A. Jacobson, and J. R. Guyton, *The American journal of cardiology* **97**, S89 (2006).
- [17] U. Food, D. Administration, *et al.*, Silver Springs, MD: US Department of Health & Human Services (2013).