

Farmacogenética do metabolismo

CYP450

Nome	MANOELA ZIGANTE		
Idade	14	Data de Nascimento	07/12/2004
Sexo	Feminino		

Referência	106710804301
Data de Extração	-
Data de liberação	
Código do exame	5558
Tipo de amostra	Sangue total

NOTA:

Os resultados demonstrados a seguir são baseados exclusivamente em informações genéticas. A resposta aos fármacos também depende de outros fatores como idade, sexo, peso, altura, tratamentos concomitantes, doenças, etc. As decisões sobre o tratamento a ser tomado permanecem a critério do médico que sempre realizará a avaliação integral do paciente.

INTRODUÇÃO AO TESTE

Até o momento, acreditava-se que os pacientes eram um conjunto homogêneo e que, se os medicamentos fossem eficazes e bem tolerados por algumas pessoas, também seriam para o restante.

Hoje, sabemos que as variantes observadas no genoma humano são uma das causas mais importantes na resposta variável aos medicamentos apresentada por cada indivíduo. A Farmacogenética é a ciência que estuda as bases genéticas dessas diferenças interpessoais na resposta a fármacos.

O conceito de Farmacogenética surgiu a partir da observação clínica de que pacientes tratados com a mesma dose de um determinado fármaco apresentavam distintas concentrações do mesmo no plasma ou urina. Posteriormente, estudos demonstraram que esta característica apresentava um alto componente hereditário.

Baseando-se nessas observações, foi descoberto que as diferenças no metabolismo de fármacos entre indivíduos devem-se a variações nos genes que codificam as enzimas responsáveis pela metabolização dos fármacos.

Em humanos, as principais enzimas metabolizadoras de fármacos pertencem à superfamília do citocromo P450 (CYP-450), das quais as famílias CYP1, CYP2 e CYP3 parecem ter importância fundamental no metabolismo de medicamentos.

A ação destas enzimas consiste basicamente em reações de oxidação, que aumentam a solubilidade do fármaco e, portanto, facilitam a sua eliminação. Em caso de pró-fármacos, a oxidação produz a conversão do pró-fármaco inativo em fármaco ativo.

A deficiência na atividade de uma enzima metabolizadora pode resultar na eliminação insuficiente do fármaco, aumentando a probabilidade de que ocorram reações adversas. No caso de pró-fármacos, o déficit de atividade de uma enzima pode resultar em uma menor taxa de conversão do pró-fármaco em um fármaco ativo e, portanto, em uma redução substancial da resposta terapêutica.

Atualmente, os avanços do conhecimento destas enzimas metabolizadoras, de seus genes correspondentes e das variações genéticas permitem determinar com precisão o tipo de metabolismo de um paciente frente a um fármaco.

A análise dos genes implicados no metabolismo dos fármacos permite a distinção de 5 categorias ou fenótipos:

Metabolizadores Normais ou Eficientes (ME):

Englobam a maioria da população. Representados por indivíduos que apresentam cópias ativas do gene. Estas pessoas apresentam uma capacidade metabolizadora normal e, em geral, podem receber a dose de fármacos estabelecida como padrão. O mesmo ocorre com os pró-fármacos.

Metabolizadores Lentos (ML):

Representados por aqueles indivíduos que apresentam as duas cópias do gene inativas. Os metabolizadores lentos apresentam um risco maior de apresentar reações adversas devido a uma taxa reduzida de metabolismo do fármaco e um aumento na toxicidade. Para evitar a toxicidade os pacientes metabolizadores lentos devem reduzir a dose ou utilizar um tratamento alternativo. Entretanto, no caso de pró-fármacos os pacientes com metabolismo lento apresentam uma menor taxa de conversão de pró-fármaco em fármaco ativo, apresentando, portanto, uma redução na probabilidade de efeitos adversos, além de uma menor probabilidade de resposta terapêutica adequada. Por esta razão, no caso de pró-fármacos, os metabolizadores lentos devem receber uma dose mais elevada com cuidado para que a dose máxima não seja ultrapassada.

Metabolizadores Intermediários (MI):

Em geral, os metabolizadores intermediários apresentam uma cópia do gene inativa e outra ativa ou duas cópias parcialmente ativas. Isto implica que o metabolismo do fármaco é inferior ao normal e, portanto, pode acumular-se no organismo produzindo efeitos tóxicos adversos. Com o objetivo de evitar tais efeitos, a dose a ser administrada deve ser reduzida, tendo em conta que isto também pode diminuir a resposta terapêutica. A redução da dose deve ser menor do que de um indivíduo de metabolismo lento. Também se recomenda a utilização de um tratamento alternativo. Entretanto, no caso de pró-fármacos, os pacientes com metabolismo intermediário possuem uma menor taxa de conversão entre pró-fármaco e fármaco ativo, resultando em uma menor probabilidade de efeitos adversos, além de uma menor taxa de resposta terapêutica adequada. Por esta razão, no caso de pró-fármacos, recomenda-se a administração de uma dose mais alta, com cuidado para que esta não ultrapasse a dose máxima recomendada. O aumento na dose deve ser menor que no caso de um indivíduo com metabolismo lento.

Metabolizadores Rápidos (MR):

Os metabolizadores rápidos, em geral, apresentam um número maior de cópias ativas do gene, fruto do processo de duplicação destes genes. Por esta razão, estes indivíduos apresentam uma taxa metabólica maior que a padrão. No caso dos fármacos, estas pessoas podem sofrer uma menor toxicidade, porém um aumento no índice de falhas na terapia, devido ao aumento na taxa de eliminação do fármaco. Nestes casos, recomenda-se um aumento na dose para estes pacientes, sem o risco de provocar toxicidade. Com relação à pró-fármacos, os indivíduos com metabolismo rápido convertem o pró-fármaco em fármaco ativo numa taxa metabólica maior, portanto este tipo de metabolizador também apresenta um risco de sofrer reações adversas, devido ao aumento na exposição ao fármaco ativo. Estes pacientes requerem uma menor dosagem do pró-fármaco.

Metabolizadores Ultrarrápidos (UM):

Os metabolizadores ultrarrápidos, assim como os metabolizadores rápidos, apresentam um número maior de cópias ativas do gene, fruto do processo de duplicação destes genes. Por esta razão, estes indivíduos apresentam uma taxa metabólica maior que a padrão e, que a dos metabolizadores rápidos. No caso dos fármacos, estas pessoas podem sofrer uma menor toxicidade, porém um aumento no índice de falhas na terapia, devido ao aumento na taxa de eliminação do fármaco. Nestes casos, recomenda-se trocar de fármaco por outro cuja ação terapêutica seja maior. Com relação à pró-fármacos, os indivíduos com metabolismo ultrarrápido convertem o pró-fármaco em fármaco ativo numa taxa metabólica maior, portanto este tipo de metabolizador também apresenta um risco de sofrer reações adversas, devido ao aumento na exposição ao fármaco ativo. Estes pacientes recomendam-se trocar de fármaco por outro cuja toxicidade seja menor.

INTERPRETAÇÃO DAS TABELAS DE RESULTADO

As tabelas de resultado demonstram a relação de fármacos para os quais este teste apresenta informações relevantes. Na tabela são indicadas as toxicidades de cada fármaco dependendo do perfil genético do paciente analisado. Abaixo demonstramos um esquema para interpretação:

Toxicidade BAIXA



A análise genética demonstra que o paciente apresenta um perfil genético associado a uma baixa toxicidade frente ao medicamento e a uma baixa resposta terapêutica. Com relação a fármacos, este perfil corresponde a um metabolismo ultrarrápido, enquanto que a pró-fármacos corresponde a um metabolismo lento. Em ambos os casos se recomenda um aumento na dose para que uma resposta terapêutica adequada seja alcançada, lembrando que a dose máxima não pode ser atingida.

Toxicidade DIMINUÍDA



A análise genética demonstra que o paciente apresenta um perfil genético associado à toxicidade e resposta diminuídas frente ao medicamento. Com relação a fármacos, este perfil corresponde a um metabolismo rápido, enquanto que a pró-fármacos corresponde a um metabolismo intermediário-lento. Em ambos os casos se recomenda um ligeiro aumento na dose para que uma resposta terapêutica adequada seja alcançada, sendo que a dose máxima não pode ser atingida.

Toxicidade PADRÃO



A análise genética demonstra que o paciente apresenta um perfil genético associado a toxicidade e resposta padrões frente ao medicamento. Apresenta uma resposta normal com relação aos fármacos e pré-fármacos. Em ambos os casos recomenda-se a utilização de uma dose padrão para uma resposta terapêutica adequada.

Toxicidade AUMENTADA



A análise genética demonstra que o paciente apresenta um perfil genético associado a uma toxicidade aumentada frente ao medicamento. Com relação a fármacos, este perfil corresponde a um metabolismo intermediário-lento, enquanto que a pró-fármacos corresponde a um metabolizador rápido. Em ambos os casos recomenda-se uma ligeira diminuição da dose padrão, podendo substituir o medicamento caso ocorram reações adversas.

Toxicidade ALTA



A análise genética demonstra que o paciente apresenta um perfil genético associado a uma alta toxicidade frente o medicamento. Com relação a fármacos, este perfil corresponde a um metabolismo lento, enquanto que a pró-fármacos corresponde um metabolizador ultrarrápido. Em ambos os casos recomenda-se a substituição do fármaco por outro com menor probabilidade de resultar em efeitos adversos. Caso não seja possível, recomenda-se a diminuição da dose padrão.

Resposta antagônica para no mínimo 2 metabolizadores



A análise genética demonstra um resultado antagônico para no mínimo dois metabolizadores relacionados a um fármaco. Neste caso, recomenda-se que o tratamento seja iniciado com uma dose padrão, com muita atenção.

RESULTADOS

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	CYP3A5
GENÓTIPO	*1*1	*1*2	*1*1	*1*1	*1*1	*1*3
FENÓTIPO	Normal	Intermediário	Normal	Normal	Normal	Intermediário

Fármacos anticoagulantes e antiarrítmicos

A. A. Salicílico (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Acenocoumarol (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Amiodarona (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clopidogrel (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Warfarina (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐

Fármacos analgésicos

Aceclofenaco (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Buprenorfina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Celecoxib (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Codeína (P) (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Diclofenaco (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Etodolac (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Fentanil (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Hidrocodona (P) (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Hidromorfona (2C9, 3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Ibuprofeno (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Indometacina (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Meloxicam (2C9, 3A4)	☐	☐	☐	☒	☐
Meperidina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Metadona (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Naproxeno (1A2, 2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Oxicodona (2D6, 3A4, 3A5)	☐	☐	☒	☐	☐
Paracetamol(2C9, 2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Piroxicam (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Propoxifeno (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Tramadol (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos antiepiléticos

Ácido Valproico (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Carbamazepina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Clobazam (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Clonazepam (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Etosuximida (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Fenitoína (2C9, 2C19)	☐	☐	☐	☒	☐
Fenobarbital (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Oxcarbazepina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Zonisamida (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos antienxaqueca

Almotriptano (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Eletriptano (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Rizatriptano (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Zolmitriptano (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos ansiolíticos

Alprazolam (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Bromazepam (1A2, 2C19, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clobazam (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Clonazepam (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clorazepato (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clordiazepóxido (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Diazepam (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Doxepin (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Flunitrazepam (1A2, 2C19, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Flurazepam (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Halazepam (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Cetazolam (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Metadona (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐

Farmacogenética do metabolismo CYP450

MANOELA ZIGANTE

Naltrexona (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Quazepam (2C9, 2C19, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Triazolam (3A4, 3A5)	☐	☐	☒	☐	☐
Zolpidem (1A2, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Zopiclona (2C9, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos antidepressivos

Amitriptilina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Bupropiona (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Citalopram (2C19, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clomipramina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Duloxetina (1A2, 2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Escitalopram (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Fluoxetina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Fluvoxamina (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Imipramina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Mirtazapina (1A2, 2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Moclobemida (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Nortriptilina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Paroxetina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Reboxetina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Sertralina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Trazodona (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Venlafaxina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos anti-hipertensivos

Amlodipino (P) (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Barnidipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Benidipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Betaxolol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Bisoprolol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐

Candesartan (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Captopril (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Carvedilol (2C9, 2D6)	☐	☐	☐	☒	☐
Celiprolol (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Diltiazem (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Doxazosina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Enalapril (P) (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Felodipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Irbesartan (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Labetalol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Lercanidipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Losartan (P) (2C9)	☐	☒	☐	☐	☐
Manidipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Metoprolol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Nevibolol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Nicardipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Nifedipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Nimodipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Nisoldipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Nitrendipino (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Propranolol (1A2, 2C19,2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Terazosina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Timolol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Torasemida (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Triamtereno (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Valsartan (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Verapamilo (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos antibióticos

Amoxicilina (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Azitromicina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Claritromicina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clindamicina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Doxiciclina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Eritromicina (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Sulfametoxazol (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐

Fármacos antineoplásicos

AQ4N (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Ciclofosfamida (P) (2C9, 3A4)	☐	☒	☐	☐	☐
Dacarbazina (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Docetaxel (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Doxorubicina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Elipticina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Etopósido (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Ifosfamida (P) (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Imatinib (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Irinotecan (P) (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Mitoxantrona (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Paclitaxel (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Tamoxifeno (P) (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Teniposídeo (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Tiotepa (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Topotecan (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Vinblastina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Vincristina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Vindesina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Vinorelbina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos antipsicóticos

Aripiprazol (21D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Clozapina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Flufenazina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Haloperidol (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Levomepromazina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Olanzapina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Perfenazina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Pimozida (1A2, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Quetiapina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Risperidona (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Sertindol (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Trifluoperazina (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Vortioxetina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Ziprasidona (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Zuclopentixol (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos para alzheimer, parkinson e tdah

Atomoxetina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Donepezilo (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Galantamina (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Levodopa (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Metilfenidato (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Rivastigmina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Ropinirol (1A2)	☐	☐	☒	☐	☐
Selegilina (1A2, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos Antidiabéticos e relacionados ao colesterol

Atorvastatina (344)	☐	☐	☒	☐	☐
Fenofibrato (P) (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Fluvastatina (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Gemfibrozilo (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Farmacogenética do metabolismo CYP450

MANOELA ZIGANTE

Glibenclamida (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Glimepirida (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Glipizida (2C9)	☐	☐	☐	☒	☐
Lovastatina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Repaglinida (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Sinvastatina (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos do sistema respiratório e alergias

Brometo de Tiotrópio(2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Budesonida (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Clorfenamina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Difenidramina (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Fluticasona (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Ipratrópio (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Loratadina (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Montelukast (2C9, 3A4)	☐	☐	☐	☒	☐
Salbutamol (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Salmeterol (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐

Fármacos relacionados à Gastroenterologia e urologia

Esomeprazol (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Famotidina (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Lansoprazol (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Metoclopramida (2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Omeprazol (2C19, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Pantoprazol (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Rabeprazol (P) (2C19)	☐	☐	☒	☐	☐
Ranitidina (2C19, 2D6)	☐	☐	☒	☐	☐
Sildenafil (3A4)	☐	☐	☒	☐	☐
Tadalafil (3A4, 3A5)	☐	☐	☐	☒	☐
Tamsulosina (2D6, 3A4)	☐	☐	☒	☐	☐

Fármacos esteróides

Etinilestradiol (2C9, 3A4)

☐	☐	☐	☒	☐
--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

Medroxiprogesterona (3A4)

☐	☐	☒	☐	☐
--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------

Progesterona (2C19)

☐	☐	☒	☐	☐
--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------	--------------------------

DETALHES DA ANÁLISE

A realização desta análise requer 5mL de sangue - EDTA ou 1 ml de saliva obtida com a utilização de um coletor certificado como produto de análise in vitro. A amostra recolhida pode ser mantida a temperatura ambiente durante um prazo de dois meses. Para a obtenção da amostra é necessário que o paciente tenha lido e assinado o consentimento informado, assim como é necessário preencher a folha de solicitação. A amostra é enviada ao laboratório onde é registrada, processada e um laudo é emitido em um prazo de 30 dias úteis. Em cumprimento aos requerimentos estabelecidos na Lei Orgânica 15/1999(Espanha), de Proteção de Dados de Caráter Pessoal, todos os dados de caráter pessoal que aparecem em um formulário de solicitação, assim como os resultados das análises, ficarão incorporados em um arquivo protegido pela responsabilidade de GenoClinics.

Em alguns casos são necessários alguns procedimentos adicionais que não estão detalhados neste laudo

ENZIMAS ANALISADAS

Recentemente, uma revisão de dados demonstrou que dos 200 medicamentos mais vendidos por prescrição, cerca de 80% são metabolizados pelas famílias 1,2 e 3 do CYP-450 e que a maior contribuição parte das isoenzimas: CYP3A4/5 (37%), CYP2C9 (17%), CYP2D6 (15%), CYP2C19 (10%), CYP1A2 (9%). O teste analisa as principais enzimas do sistema oxidativo microsomal P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 e CYP1A2).

CYP2D6

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 2, subfamília D, polipeptídeo 6 (EC 1.14.14.1), também denominado CYP2D6 (OMIM 124030), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP2D6 tem um tamanho de 4,2 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 22q13.1 formando parte de um grupo de pseudogenes CYP2D7P e CYP2D8P.

Polimorfismos analisados:

Este teste genético estuda as 11 principais variantes alélicas do gene CYP2D6 com relevância clínica conhecida. As variantes alélicas do gene CYP2D6 analisadas neste exame proporcionam uma cobertura superior a 97% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP2D6*3	rs4986774	2549A>del	Ruptura da ORF	Inativo
CYP2D6*4	rs3892097	1846G>A	Defeito de Splicing	Inativo
CYP2D6*5		Deleção do gene		Inativo
CYP2D6*6	rs5030655	1707T>del	Ruptura da ORF	Inativo
CYP2D6*9	rs28371720	2613-2615 delAGA	K281del	Parcialmente ativo
CYP2D6*10	rs1065852	100C>T	P34S	Parcialmente ativo
CYP2D6*41	rs28371725	2988G>A	Defeito de Splicing	Parcialmente ativo
CYP2D6*1xN		Duplicação do gene		Atividade aumentada
CYP2D6*2xN		Duplicação do gene		Atividade aumentada
CYP2D6*4xN		Duplicação do gene		Atividade aumentada
CYP2D6*10xN		Duplicação do gene		Atividade aumentada

***Nota:**

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma destas variantes na população caucasiana são: CYP2D6*1 (34,4%), CYP2D6*2 (28,7%), CYP2D6*3 (0,3%), CYP2D6*4 (17,2%), CYP2D6*5 (3,2%), CYP2D6*6 (0,6%), CYP2D6*9, (2,5%), CYP2D6*10 (2,9%), CYP2D6*41 (7%), CYP2D6*1xN (0,6%), CYP2D6*2xN (1,3%), CYP2D6*4xN (0,6%), CYP2D6*10xN (0,3%) (Siston et al., 2007).

Polimedicação:

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Caso um fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa, e sua substituição não seja possível, devemos procurar que os demais medicamentos sejam metabolizados por outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Inclui-se (em ordem alfabética) o conjunto de fármacos que são metabolizados pela enzima CYP2D6:

Almotriptano, Amitriptilina, Aripiprazol, Atomoxetina, Betaxolol, Bisoprolol, Brometo de Tiotrópio, Captopril, Carbamazepina, Carvedilol, Clomipramina, Clorfeniramina, Clozapina, Codeína, Difenhidramina, Doxazosina, Doxepin, Duloxetina, Eletriptan, Flufenazina, Fluoxetina, Galantamina, Hidrocodona, Imipramina, Ipratropio, Labetalol, Levodopa, Levomepromazina, Loratadina, Metilfenidato, Metoclopramida, Metoprolol, Naltrexona, Nevibolol, Nortriptilina, Olanzapina, Oxicodona, Paracetamol, Paroxetina, Perfenazina, Propanolol, Ranitidina, Risperidona, Rivastigmina, Sertindol, Tamoxifeno, Tamsulosina, Timolol, Tramadol, Venlafaxina e Zuclopentixol.

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 97% das variantes patogênicas descritas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP2D6 limita-se às variantes alélicas descritas anteriormente. As variantes adicionais do CYP2D6 não são detectadas. Raramente ocorrem erros no diagnóstico causados por mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Siston J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbuji G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no continental structure. Pharmacogenet Genomics 2007, 17:93-101.

CYP1A2

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 1, subfamília A, polipeptídeo 2 (EC1.14.14.1), também denominado CYP1A2 (OMIM 124060), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP1A2 tem um tamanho de 7,8 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 15q24.1 fazendo parte de um grupo genético juntamente com CYP1A1.

Polimorfismos analisados:

Este teste estuda as principais variantes alélicas do gene CYP1A2 com relevância clínica conhecida. Estas variantes alélicas do gene CYP1A2 analisadas neste exame proporcionam uma cobertura superior a 56% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP1A2*1C	rs2069514	-3860G>A	Região 5'UTR	Atividade diminuída
CYP1A2*1F	rs762551	-163C>A	Íntron 1	Atividade aumentada
CYP1A2*3	rs56276455	2116G>A	D348N	Atividade diminuída

*Nota:

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma das variantes da população caucasiana são: CYP1A2*1A (24%), CYP1A2*1C (1%), CYP1A2*1F (33%), CYP1A2*3 (inferior à 1%).

Polimedicação:

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Caso o fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa e não seja oportuno substituí-lo por outro, devemos procurar fármacos que sejam dirigidos a outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Indicamos abaixo o conjunto de fármacos que são metabolizados pela enzima CYP1A2:

Bromazepam, Dacarbazina, Duloxetina, Flunitrazepam, Fluvoxamina, Naproxeno, Pimozida, Rizatriptan, Ropinirol, Selegilina, Triamtereno, Trifluoperazina, Zolmitriptan e Zolpidem

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 56% das variantes patogênicas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP1A2 é limitado às variantes alélicas descritas anteriormente. As variantes adicionais do CYP1A2 não serão detectadas. Raramente ocorrem erros diagnósticos devido a mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Os fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Sachse C, Bhambra U, Smith G, Lightfoot TJ, Barrett JH, Scollay J, Garner RC, Boobis AR, Wolf CR, Gooderham NJ; Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. Br J Clin Pharmacol. 2003.

CYP2C9

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 9 (EC 1.14.14.1), também denominado CYP2C19 (OMIM 601130), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP2C9 tem o tamanho de 1.8 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 10q24.1, formando parte de um agrupamento gênico juntamente com CYP2C8, CYP2C18 e CYP2C19.

Polimorfismos analisados:

Este teste genético estuda as 2 principais variantes alélicas do gene CYP2C9 com relevância clínica conhecida. Estas variantes alélicas do gene CYP2C9 proporcionam uma cobertura superior a 99% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP2C9*2	rs1799853	430C>T	Arg144Cys	Atividade diminuída
CYP2C9*3	rs1057910	1075A>C	Ile359Leu	Atividade diminuída

*Nota:

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma destas variantes na população caucasiana são: CYP2C9*1 (64%), CYP2C9*2 (19%) e CYP2C9*3 (16%).

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Polimedicação:

Caso um fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa, e sua substituição não seja possível, devemos procurar que os demais medicamentos sejam metabolizados por outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Indicamos abaixo o conjunto de fármacos que são metabolizados pela enzima CYP2C9:

Ac. A. Salicílico, Ac. Valpróico, Aceclofenaco, Acenocoumarol, Candesartan, Celecoxib, Ciclofosfamida, Diclofenaco, Etinilestradiol, Etodolac, Fenitoína, Fluvastatina, Gimepirida, Glibenclamida, Glipizida, Hidromorфона, Ibuprofeno, Indometacina, Irbesartan, Losartan, Meloxicam, Montelukast, Naproxeno, Paracetamol, Piroxicam, Quazepam, Sulfametoxazol, Torasemida, Valsartan, Warfarina e Zopiclona

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 99% das variantes patogênicas descritas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP2C9 limita-se às variantes alélicas descritas anteriormente. As variantes adicionais do CYP2C9 não são detectadas. Raramente ocorrem erros no diagnóstico causados por mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Ross KA, Bigham AW, Edwards M, Gozdzik A, Suarez-Kurtz G, Parra EJ. Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements. J Hum Genet. 2010;55(9):582-9.

CYP2C19

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 2, subfamília C, polipeptídeo 19 (EC 1.14.14.1), também denominado CYP2C19 (OMIM 124020), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP2C19 tem o tamanho de 1.8 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 10q24.1, formando parte de um agrupamento gênico juntamente com CYP2C8, CYP2C18 e CYP2C9.

Polimorfismos analisados:

Este teste genético estuda as 3 principais variantes alélicas do gene CYP2C19 com relevância clínica conhecida. Estas variantes alélicas do gene CYP2C19 proporcionam uma cobertura superior a 97% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP2C19*2	rs4244285	681G>A	Pro227Pro	Atividade diminuída
CYP2C19*3	rs4986893	636G>A	Trp212Ter	Atividade diminuída
CYP2C19*17	rs12248560	-806C>T	Ile331Val	Atividade aumentada

***Nota:**

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma destas variantes na população caucasiana são: CYP2C19*1 (44%), CYP2C19*2 (15%), CYP2C19*3 (1%) e CYP2C19*17 (40%).

Polimedicação:

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Caso o fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa e não seja oportuno substituí-lo por outro, devemos procurar que os demais fármacos sejam dirigidos a outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Indicamos abaixo o conjunto de fármacos que são metabolizados pela enzima CYP2C19: Amoxicilina, Bromazepam, Citalopram, Clobazam, Clopidogrel, Diazepam, Doxazosina, Escitalopram, Esomeprazol, Famotidina, Fenitoína, Fenobarbital, Flunitrazepam, Metadona, Moclobemida, Omeprazol, Pantoprazol, Progesterona, Quazepam, Rabeprazol e Ranitidina

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 97% das variantes patogênicas descritas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP2C19 limita-se às variantes alélicas descritas anteriormente. As variantes adicionais do CYP2C19 não são detectadas. Raramente ocorrem erros no diagnóstico causados por mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. Pharmacogenetics. 1999;9(5):539-49.

CYP3A4

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 3, subfamília 3, polipeptídeo 4 (EC 1.14. 13.32), também conhecido pela forma abreviada CYP3A4 (OMIM 124010), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP3A4 tem um tamanho de 27 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 7q21.1.1 formando parte de um grupo genético com CYP3A5 e CYP3A7.

Polimorfismos analisados:

Este teste estuda as 2 principais variantes alélicas do gene CYP3A4 com relevância clínica conhecida. Estas variantes alélicas do gene CYP3A4 analisadas neste exame proporcionam uma cobertura superior a 97% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP3A4*8	rs72552799	1389G>A	Arg130Gln	Atividade diminuída
CYP3A4*11	rs67784355	1088C>T	Thr363Met	Atividade diminuída

*Nota:

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma destas variantes na população caucasiana são: CYP3A4*1 (95%), CYP3A4*8 (1%) e CYP3A4*11 (1%).

Polimedicação:

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Caso o fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa e não seja oportuno substituí-lo por outro, devemos procurar que os demais fármacos sejam dirigidos a outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Inclui-se o conjunto de fármacos que são metabolizados pela enzima CYP3A4:

Almotriptano, Alprazolam, Amiodarona, Amlodipino, AQ4N, Atenolol, Atorvastatina, Azitromicina, Barnidipino, Benidipino, Bisoprolol, Bromazepam, Bromuro de Tiotropio, Budesonida, Buprenorfina, Celiprolol, Ciclofosfamida, Citalopram, Claritromicina, Clindamicina, Clonazepam, Clorazepato, Clordiazepóxido, Diltiazem, Docetaxel, Donezepilo, Doxiciclina, Doxorubicina, Eletriptan, Elipticina, Enalapril, Eritromicina, Etinilestradiol, Etopósido, Etosuximida, Felodipino, Fenofibrato, Fentanil, Flunitrazepam, Flurazepam, Fluticasona, Galantamina, Genfibrozilo, Halazepam, Haloperidol, Hidrocodona, Hidromorфона, Ifosfamida, Imatinib, Ipratropio, Irinotecan, Ketazolam, Lansoprazol, Lercanidipino, Loratadina, Lovastatina, Manidipino, Medroxiprogesterona, Meloxicam, Mesperidina, Mirtazapina, Mitoxantrona, Montelukast, Nicardipino, Nifedipino, Nimodipino, Nisoldipino, Nitrendipino, Omeprazol, Oxcarbazepina, Oxicodona, Paclitaxel, Paracetamol, Pimozida, Propoxifeno, Quazepam, Quetiapina, Reboxetina, Repaglinida, Salbutamol, Salmeterol, Selegilina, Sertindol, Sertralina, Sildenafil, Simvastatina, Taladafil, Tamsulosina, Tenipósido, Terazosina, Tiotepa, Topotecan, Tramadol, Trazodona, Triazolam, Verapamil, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Ziprasidona, Zolpidem, Zonisamida e Zopiclona.

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 97% das variantes patogênicas descritas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP3A4 é limitado para as variantes alélicas descritas anteriormente, sendo que as variantes adicionais do CYP3A4 não são detectadas. Raramente ocorrem erros no diagnóstico causados por mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Eiselt R, Domanski TL, Zibat A, Mueller R, Presecan-Siedel E, Hustert E, Zanger UM, Brockmoller J, Klenk HP, Meyer UA, Khan KK, He YA, Halpert JR, Wojnowski L. Identification and functional characterization of eight CYP3A4 protein variants. Pharmacogenetics. 2001;11(5):447-58.

CYP3A5

Descrição da enzima:

O citocromo P450, família 3, subfamília 3, polipeptídeo 5 (EC 1.14.13.32), também denominado CYP3A5 (OMIM 605325), é membro da superfamília de genes do citocromo P450. O gene CYP3A5 tem um tamanho de 31 kilobases (kb) e está localizado no cromossomo 7q21.1.1, formando parte de um grupo genético com CYP3A4 e CYP3A7.

Polimorfismos analisados:

Este teste estuda a principal variante alélica do gene CYP3A5 com relevância clínica conhecida. Estas variantes alélicas do gene CYP3A5 analisadas proporcionam uma cobertura maior que 99% dos alelos descritos para este gene.

Alelos	SNPs	Mutação	Efeito sobre o gene	Efeito sobre a enzima
CYP3A5*3	rs776746	6986G>A	Arg130Gln	Atividade diminuída

*Nota:

São considerados como genótipo não variante (wild type) todos os indivíduos que não apresentam nenhuma destas variantes, tendo uma atividade enzimática normal.

Frequências alélicas da população analisada:

As frequências alélicas de cada uma destas variantes na população caucasiana são: CYP3A5*1 (66 %) e CYP3A5*3 (33%).

Polimedicação:

Se um paciente utiliza vários fármacos, o desejável é que estes sejam metabolizados por distintas enzimas metabolizadoras, buscando aquelas cujo metabolismo seja normal e evitando aquelas que apresentem uma atividade metabólica diminuída, inativa ou aumentada.

Caso o fármaco seja metabolizado por uma enzima de atividade metabólica diminuída ou inativa e não seja oportuno substituí-lo por outro, devemos procurar que os demais fármacos sejam dirigidos a outras enzimas, a fim de não saturar esta via metabólica.

Inclui-se o conjunto de fármacos metabolizados pela enzima CYP3A5:

Alprazolam, Eritromicina, Etosuximida, Fluticasona, Hidromorfona, Oxidodona, Salmeterol, Taladafil e Triazolam.

Sensibilidade Clínica:

Este teste cobre 99% das variantes patogênicas descritas em populações caucasianas.

Sensibilidade e especificidade analítica:

99%

Limitações:

O estudo genético da enzima CYP3A5 é limitado para as variantes alélicas descritas anteriormente. Variantes adicionais do CYP3A5 não são detectadas. Raramente ocorrem erros no diagnóstico causados por mutações no local de ligação dos primers utilizados na amplificação. Fatores não genéticos podem afetar o metabolismo dos fármacos.

Bibliografia:

Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. Nat Genet. 2001;27(4):383-91.

Os serviços de Farmacogenética oferecidos por este estudo são desenvolvidos com um propósito instrutivo, informativo e de investigação com base nas evidências científicas disponíveis, com o objetivo de informar sobre aspectos coadjuvantes no tratamento de determinadas condições ou patologias.

A informação obtida através da análise por farmacogenética não é capaz de diagnosticar doenças e também não visa à substituição da atenção médica necessária.

É muito importante que este estudo seja revisado e que sejam realizados exames periódicos, até mesmo quando o paciente não apresente risco genético conhecido para algum problema de saúde.

Caso exista alguma dúvida com relação ao exame farmacogenético, por favor, entre em contato com a equipe do laboratório.