

Perfil farmacogenético da população do Algarve: resultados do estudo piloto do Inquérito Europeu de Saúde com Exame Físico

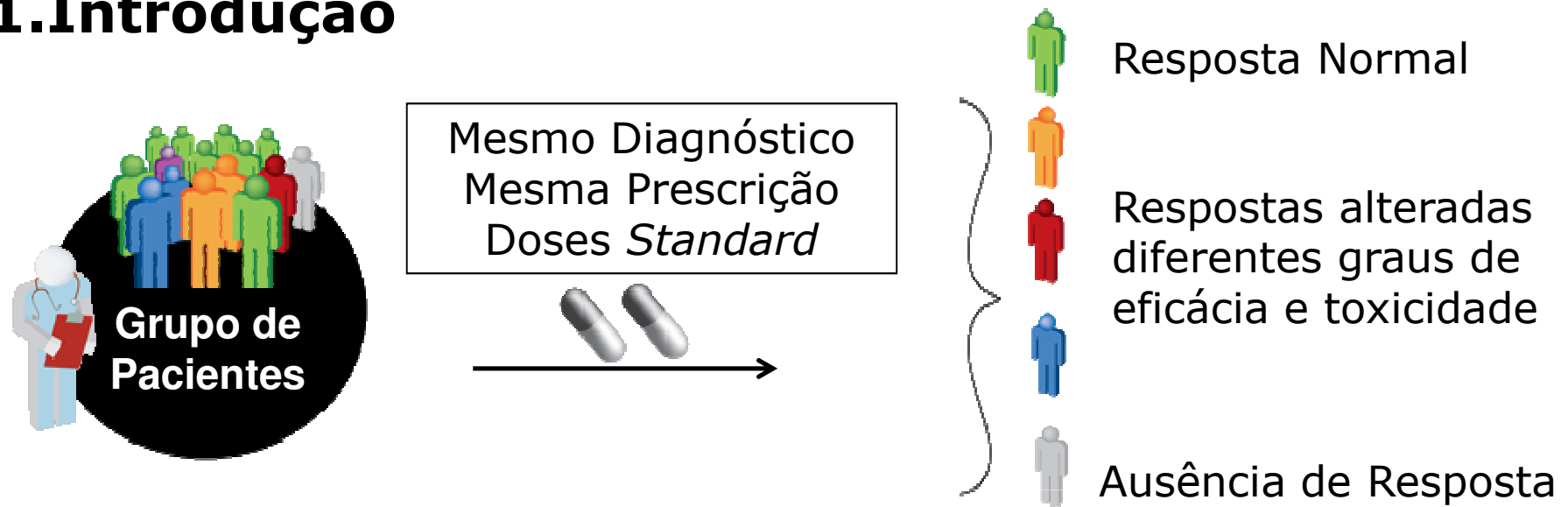
Vânia Gaio

Departamento de Epidemiologia
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

Lisboa, 2 de outubro de 2014
IV Congresso Nacional de Saúde Pública



1.Introdução



Grande variabilidade na resposta aos medicamentos entre indivíduos

Falhas Terapêuticas
Reações Adversas aos medicamentos (RAM)

Ineficácia dos tratamentos
Custos para os Sistemas de Saúde

Importância da Farmacogenética

- Variantes genéticas envolvidas na disposição dos medicamentos condicionam a resposta do paciente aos mesmos;
- Frequência destas variações genéticas varia muito entre populações;
- *Guidelines* internacionais para aplicação de informação genética previamente à prescrição dos medicamentos;

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
<http://www.pharmgkb.org/page/cpic>

- Técnicas de sequenciação cada vez mais baratas;
- Conhecer o perfil farmacogenético da população portuguesa para antever potenciais grupos de risco na prescrição de determinados medicamentos.



Objetivos

- Determinar as frequências de variantes farmacogeneticamente importantes na População do Algarve;
- Caracterizar o perfil farmacogenético em relação a determinados medicamentos com *guidelines* de dosagem internacionais estabelecidas:

Tiopurinas

Clopidogrel

Varfarina

Fluoropirimidinas

Irinotecano

Codeína

Antidepressivos tricíclicos

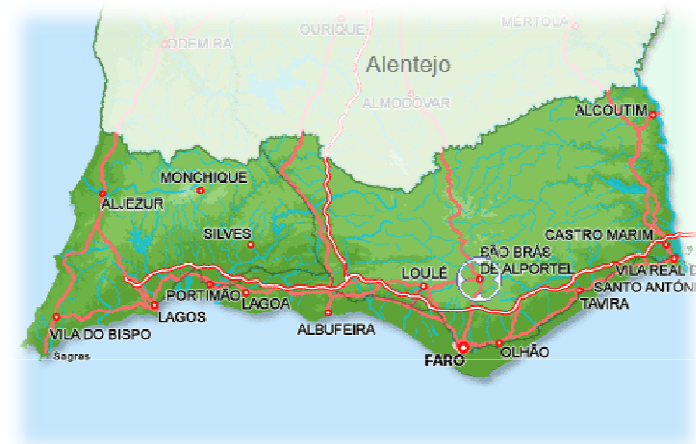
- Comparar os resultados obtidos com outras populações Portuguesas anteriormente estudadas;



2. Métodos

2.1 Desenho do Estudo e Participantes

- Estudo piloto do Inquérito Europeu de Saúde com Exame Físico;
- São Brás de Alportel (SBA), Algarve;
- 2010-2011;
- Participantes: utentes do SNS do Centro de Saúde SBA, residentes com idade superior a 25 anos



2.2 Seleção das variantes genéticas e Genotipagem

Critérios de seleção:

Variantes envolvidas na disposição dos medicamentos

Base de dados PharmGKB

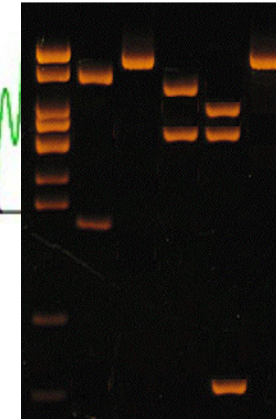
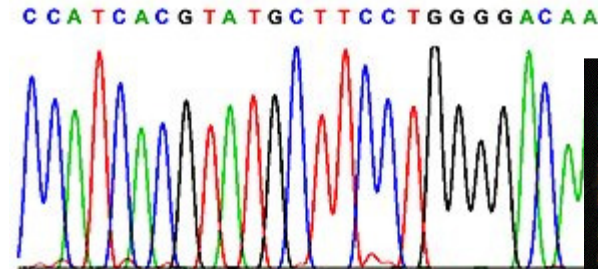
Variantes com "VIP annotation" (Very Important Pharmacogene Summaries) ou *guidelines* de dosagem estabelecidas.

Genotipagem:

Sequenom Mass Array System

RFLPs

Sequenciação



2.3 Pesquisa bibliográfica

PudMed: Seleção de estudos prévios

Critérios:

Estudos de Base populacional

≥100 participantes

Informação da região portuguesa a que se refere

Palavras Chave: nome dos genes + "População Portuguesa" ou "Portugal"

2.4 Análise estatística

Arlequin3.1- Software para cálculo das distâncias genéticas

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra populacional

| | Participantes (n=208) |
|--|------------------------------|
| Homens | 42.2% (35.5-49.0%) |
| Mulheres | 57.8% (51.0-64.5%) |
| Idade (anos ± desvio padrão) | 56.3 ± 16.0 |
| Índice de massa corporal (kg/m² ± desvio padrão) | 27.9 ± 4.7 |
| Participantes com doenças crónicas | 63.1% (56.5-69.7%) |
| Participantes medicados | 54.4% (47.6-61.2%) |
| Fumadores | 39.0% (32.4-45.7%) |
| Consumo excessivo de álcool | 7.8% (4.1-11.4%) |

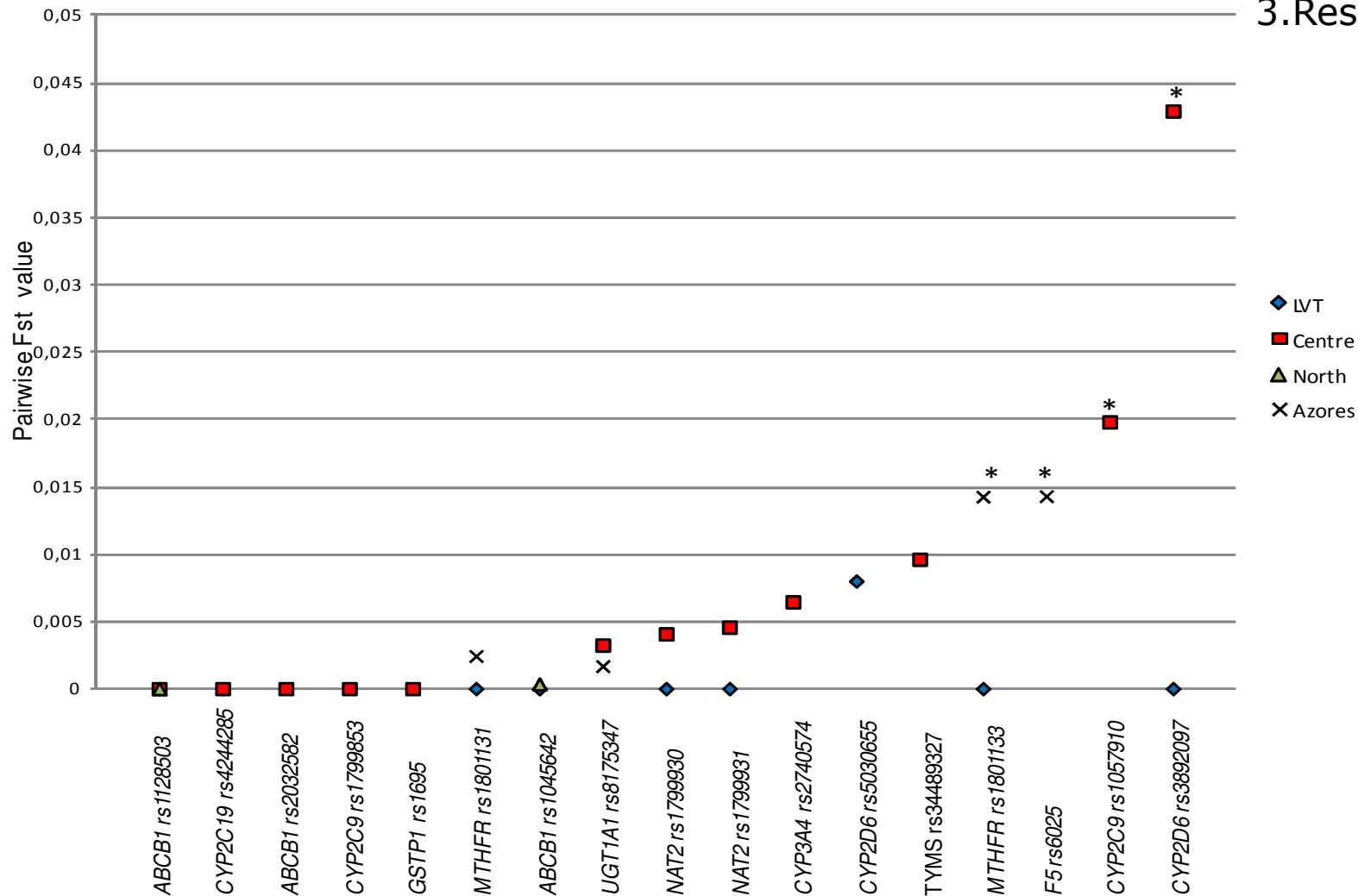
3.3 Comparação com as outras populações portuguesas

3.Resultados

| Gene | MAF per region (95% Confidence interval) | | | | |
|----------------|--|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | South ¹ | LVT ² | Centre | North | Azores |
| ABCB1 | 46.1(41.3-50.9) | 48.0(41.0-55.0) | - | 42.2(36.3-48.1) | - |
| ABCB1 | 43.2(38.4-48.0) | 46.0(39.0-53.0) | 46.0(39.6-52.4) | 40.6(34.6-46.6) | - |
| ABCB1 | 39.7(35.0-44.5) | - | 42.0(35.6-48.2) | 37.5(31.4-43.6) | - |
| CYP2C19 | 12.8(9.6-16.0) | 13.0 (9.0-17.0) | 14.0(9.7-18.3) | - | - |
| CYP2C9 | 13.7(10.4-17.0) | - | 13.2(9.0-17.4) | - | - |
| CYP2C9 | 3.4(1.6-5.1) | - | 8.0(4.7-11.3) | - | - |
| CYP2D6 | 12.9 (9.7-16.2) | 13.3 (8.6-18.0) | 24.6(19.3-29.9) | - | - |
| CYP2D6 | 0.5 (0-1.1) | 1.8 (0-3.6) | - | - | - |
| CYP3A4 | 3.9 (2.0-5.8) | - | 7.0(3.9-10.1) | - | - |
| F5 | 1.5(0.3-2.6) | - | - | - | 4.9(3.5-6.3) |
| GSTP1 | 34.3 (29.7-38.9) | - | 33.0(27.1-38.9) | - | - |
| MTHFR | 28.8 (24.5-33.2) | 28.2(22.4; 34.0) | - | - | 24.8(22-27.6) |
| MTHFR | 32.9 (28.4-37.4) | 33.3(27.3; 39.3) | - | - | 41.7(38.5-44.9) |
| NAT2 | 27.2 (22.5-32.0) | 29.4(24.9-33.8) | 32.8 (27-38.6) | - | - |
| NAT | 1.0(0-2.2) | 0.8(0.1-1.3) | 2.7(0.7- 4.7) | - | - |
| TYMS | 38.7(34-43.4) | - | 31.0(24.3-37.7) | - | - |
| UGT1A1 | 33.6 (29-38.2) | - | 28.0(21.7-34.3) | - | 29.0(26.1-31.9) |

- Das 44 variantes genéticas estudadas apenas 17 variantes se encontram genotipadas para outras populações portuguesas;
- 4 variantes com diferenças significativas nas suas frequências entre as populações portuguesas.

3. Resultados



- Pequena diferenciação genética significativa entre populações portuguesas (*CYP2C9* $F_{st} = 0.020$, $p < 0.05$; *CYP2D6* $F_{st} = 0.043$, $p < 0.05$; *MTHFR* $F_{st} = 0.014$, $p < 0.05$; *F5* $F_{st} = 0.014$, $p < 0.05$).

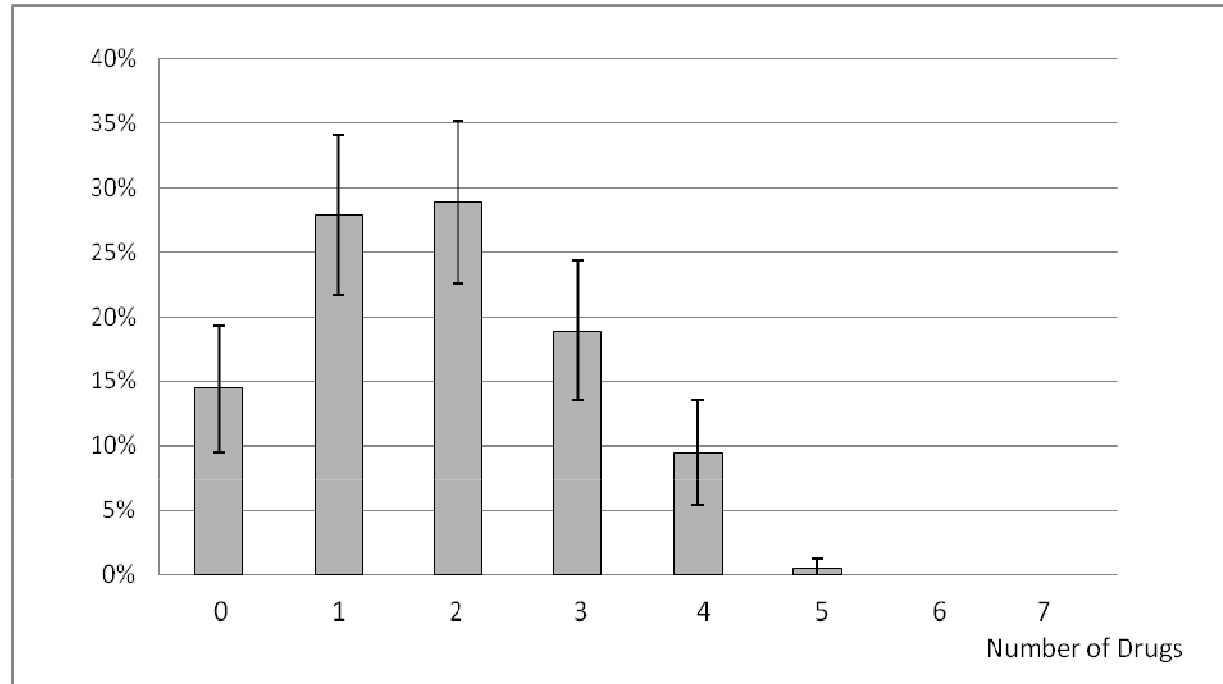
3.4 Perfil Farmacogenético I

| Medicamento | Gene | Genótipos considerados para definir o perfil farmacogenético | Frequência (95%CI) |
|-------------|--------------------------------|--|--|
| Tiopurinas | <i>TPMT</i> | Normal (*1*1) Intermédio (*1*2, *1*3A, *1*3B) Deficiente | 93.2 (96.6-89.8) 6.8 (10.2-3.4) 0.0 |
| Clopidogrel | <i>CYP2C19</i> | Normal (*1*1) Intermédio (*1*2) Deficiente (*2*2) | 75.7 (81.5-69.9) 22.8 (28.5-17.1) 1.45 (0-3.1) |
| Varfarina | <i>CYP2C9</i> <i>VKORC1</i> | Normal (*1*1GG, *1*1GA, *1*2GG) Intermedio (*1*1AA, *1*2AA, *2*2GG ou GA, *1*3GG ou GA, *2*3GG) Deficiente | 66.8 (73.2-60.4) 33.2 (39.6-26.8) 0.00 |

3.4 Perfil Farmacogenético II

| Medicamento | Gene | Genótipos considerados para definir o perfil farmacogenético | Frequência (95%CI) |
|-----------------------------|---------------------------------|--|--------------------|
| Fluopirimidinas | <i>DPYD</i> | Normal (*1*1) | 98.5 (100-96.9) |
| | | Intermédio (*1/*rs67376798) | 1.49 (0-3.1) |
| | | Deficiente | 0.00 |
| Irinotecano | <i>UGT1A1</i> | Normal (*1/*1) | 44.1 (50.9-37.3) |
| | | Intermédio (*1/*28) | 44.6 (51.4-37.8) |
| | | Deficiente (*28/*28) | 11.3 (15.6-6.9) |
| Codeína | <i>CYP2D6</i> | Normal (*1/*1, *1/*6,*1*9, *1*4,*1*10) | 77.8 (83.4-72.1) |
| | | Intermédio (*4/*10) | 22.2 (27.9-16.6) |
| | | Deficiente | 0.00 |
| Antidepressivos triciclicos | <i>CYP2D6</i> <i>CYP2C19</i> | Normal (*1*1+*1*1/*1*4/*1*6/*1*9/*1*10) | 59.4 (66.1-52.7) |
| | | Intermédio (*4*10 + *1*2/*1*1 +*1*2/*4*10 + *1*1) | 39.1 (45.8-32.5) |
| | | Deficiente (*1*1 + *2*2) | 1.45 (0-3.1) |

% de participantes com perfil intermédio ou deficiente



- 18.9% dos participantes são metabolizadores intermédios ou deficientes para pelo menos 3 das 7 drogas em simultâneo;
- Apenas 14.43% dos participantes não tem nenhum alelo de risco para os medicamentos estudados.

4. Conclusões e Perspetivas Futuras

- 84.6% dos participantes tem pelo menos um alelo de risco com potencial para originar RAM ou falha terapêutica se o tratamento de um dos sete medicamentos considerados for iniciado;

Aplicação do Perfil Farmacogenético com maior impacto para:

- **Irinotecano**

Mais de 50% dos participantes com um perfil intermédio ou deficiente para a sua metabolização

Muito utilizado no tratamento do cancro do colo-rectal, um dos mais frequentes na população Portuguesa (DGS, 2006).

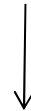
- **Clopidogrel**

24.3% dos participantes com um perfil intermédio ou deficiente para a metabolização do clopidogrel

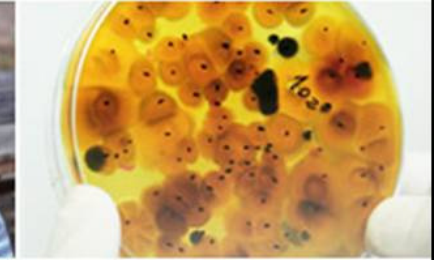
Uma das substâncias ativas que mais contribuiu para o crescimento da despesa com medicamentos em Portugal (Infarmed, 2012).

Aplicação da informação farmacogenética:

- Custos com falhas terapêuticas e RAMs continuam a ser um grave problema no Sistema Nacional de Saúde;
- Aplicação da informação genética tem potencial para melhorar os cuidados de saúde prestados e reduzir os custos com medicamentos ineficazes e em doses desajustadas a cada paciente;
- Deteção de alguma diferenciação genética entre as regiões Portuguesas;
- Escassez de estudos de base populacional na População Portuguesa em relação à suscetibilidade genética;



Necessidade de um estudo numa amostra representativa da população portuguesa



Agradecimentos:

Isabel Picanço²
Baltazar Nunes¹
Aida Fernandes³
Francisco Mendonça⁴
Filomena Horta Correia⁴
Álvaro Beleza³
Ana Paula Gil¹
Mafalda Bourbon²
Astrid Vicente²
Carlos Matias Dias¹
Marta Barreto da Silva¹

¹ Departamento de Epidemiologia, INSA I.P, Lisboa.

² Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, INSA I.P, Lisboa.

³ Laboratório de Saúde Pública Dra. Laura Ayres, Faro.

⁴ Administração Regional de Saúde do Algarve, Faro.

FCT- Fundação para a Ciência e Tecnologia (PTDC/SAU-ESA/101743/2008).

AIDFM – Associação Investigação e Desenvolvimento da Faculdade de Medicina

IGC -Instituto Gulbenkian de Ciência (João Costa)

Obrigada pela vossa atenção!