



**CardioGene**  
Teste Farmacogenético

**Sua nova relação com medicamentos**

# Teste Farmacogenético CardioGene®

O Teste Farmacogenético CardioGene® é uma análise de variantes genéticas e suas interações com fármacos relevantes na cardiologia.

## Instruções

Os fármacos analisados são atribuídos a diferentes seções de acordo com a interação gene-fármaco, conforme exemplificado abaixo. As atribuições são realizadas de acordo com o perfil genético de cada cliente.

Usar conforme a bula

Interação gene-fármaco  
mínima ou ausente

Usar com atenção

Interação gene-fármaco  
moderada

Usar com cautela e atenção  
ou considerar fármaco alternativo

Interação gene-fármaco  
significativa

Os fármacos podem receber uma ou mais legendas, representadas por números sobrescritos. Para cada número há uma informação associada.

FÁRMACO<sup>X,Y</sup>  
┌ 1ª informação  
└ 2ª informação

## Legendas

1. Nível sérico do fármaco ou de seu metabólito ativo pode estar reduzido.
2. Nível sérico do fármaco ou de seu metabólito ativo pode estar elevado.
3. Genótipo(s) associado(s) a um aumento de riscos de efeitos adversos relacionados ao fármaco.
4. Genótipo(s) associado(s) a uma redução de riscos de efeitos adversos relacionados ao fármaco.
5. Dificuldade em prever níveis séricos do fármaco devido a genótipos conflitantes.
6. Dificuldade em prever resposta ao fármaco devido a genótipos conflitantes.
7. Genótipo(s) associado(s) a uma resposta reduzida ao fármaco.
8. Genótipo(s) associado(s) a uma resposta favorável ao fármaco.
9. Interação gene-fármaco com nível de evidência científica moderada a baixa (vide Informações Técnicas).

## Fármacos vs. genes envolvidos

**FÁRMACO<sup>X,Y</sup>** Resultado baseado na análise de genes relacionados a metabolismo, resposta e/ou toxicidade (ex.: CYP2D6 e CYP2C19).

**FÁRMACO<sup>X,Y</sup>** Resultado baseado na análise de genes relacionados a metabolismo (ex.: CYP2C9).

**FÁRMACO<sup>X,Y</sup>** Resultado baseado na análise de genes relacionados à resposta e/ou à toxicidade (ex.: HMGR e APOA5).

## Informações complementares

A seção “Informações Complementares” traz dados e recomendações relacionadas às interações gene-fármaco identificadas. Essas informações são provenientes de fontes externas oficiais, como bulas dos fármacos e diretrizes clínicas emitidas por sociedades profissionais. A referência para cada informação complementar é indicada por letras sequenciais sobrescritas e está disponível ao final de cada laudo.



A interpretação dos resultados deve ser feita de maneira integrada com o diagnóstico do cliente, a janela terapêutica, o tempo de uso e o mecanismo de ação dos fármacos.

O teste não recomenda nem contraindica o uso de fármacos específicos.

Os resultados proveem informações acionáveis que podem ou não ser aplicadas pelo médico a qualquer um dos fármacos listados.



Dúvidas na interpretação dos resultados? Contate nosso setor de Customer Care.

48 3028 9788

WhatsApp: 48 99910 0756

customer@gnotech.med.br

INFORMAÇÕES DO CLIENTE

Nome:  
Data de nascimento:  
Sexo: Masculino

INFORMAÇÕES DA AMOSTRA

Material biológico: Células bucais  
ID:

Data de coleta:  
Data de emissão:

TESTE FARMACOGENÉTICO CARDIOGENE®

Classe do fármaco	Usar conforme a bula Interação gene-fármaco mínima ou ausente	Usar com atenção Interação gene-fármaco moderada	Usar com cautela e atenção ou considerar fármaco alternativo Interação gene-fármaco significativa
Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II		Irbesartana <sup>2,9</sup> Losartana <sup>1</sup>	
Antianginosos	Digoxina		Ranolazina <sup>2,3</sup>
Antiarrítmicos	Amiodarona <sup>4,9</sup>		Flecainida <sup>2,3</sup> Propafenona <sup>2,3</sup>
Antitrombóticos/ anticoagulantes	Eltrombopague Rivaroxabana	Clopidogrel <sup>1</sup>	Acenocumarol <sup>2,3</sup> Dabigatrana <sup>5,7,9</sup> Femprocumona <sup>1,3</sup>
Ativadores do PPAR	Fenofibrato <sup>8,9</sup>		
Betabloqueadores	Atenolol <sup>4,9</sup>		Carvedilol <sup>2</sup> Metoprolol <sup>2</sup>
Bloqueadores de canais de cálcio	Anlodipino		
Diuréticos	Hidroclorotiazida <sup>8</sup>	Bumetanida <sup>6,9</sup> Furosemida <sup>6,9</sup> Torasemida <sup>6,9</sup>	
Estatinas	Atorvastatina <sup>8</sup> Lovastatina <sup>8</sup>	Sinvastatina <sup>6</sup>	

## TESTE FARMACOGENÉTICO CARDIOGENE

Classe do fármaco	<b>Usar conforme a bula</b> Interação gene-fármaco mínima ou ausente	<b>Usar com atenção</b> Interação gene-fármaco moderada	<b>Usar com cautela e atenção</b> ou considerar fármaco alternativo Interação gene-fármaco significativa
Estatinas	Pitavastatina Pravastatina <sup>8</sup> Rosuvastatina		
Inibidores da Enzima Conversora de ECA	Perindopril <sup>8</sup>	Benazepril <sup>7,9</sup> Captopril <sup>7</sup> Quinapril <sup>7,9</sup>	

## ANÁLISE DE RESPOSTA À VARFARINA

De acordo com as recomendações da diretriz do Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (*CPIC*), variações nos genes *CYP2C9*, *VKORC1*, *CYP4F2* e no cluster *CYP2C* (rs12777823), em conjunto com fatores não genéticos, são responsáveis por aproximadamente 50% da variabilidade individual da dose de Varfarina. O teste farmacogenético CardioGene da GnTech® avalia os haplótipos \*2, \*3, \*5, \*6, \*8, \*11, \*12, \*15, \*25 e \*31 do gene *CYP2C9*, \*3 ou rs2108622 do gene *CYP4F2*, \*2 ou rs9923231 do gene *VKORC1* e a rs12777823 do cluster *CYP2C*. Assim, a avaliação de todas essas variantes permite a definição da dose ideal em caucasianos ou afrodescendentes.

Por meio de algoritmos publicados e validados, a utilização e interpretação da informação genética, combinada com a informação clínica, permite calcular com maior precisão a dose de Varfarina. Algoritmos que consideram informações genéticas, além de superarem aqueles que consideram apenas a informação clínica, preveem melhor a dosagem de Varfarina do que a tabela de dosagem aprovada pelo *FDA*.

Gene	Genótipo	Fenótipo	Informação Complementar
<i>CYP2C9</i>	*1/*3	Metabolizador intermediário	Considerar agente alternativo. Caso não seja possível, a diretriz do <i>CPIC</i> aplicável ao caso sugere calcular a dose de varfarina em algoritmo farmacogenético publicado e validado. Adicionalmente, deve-se observar a necessidade de modificações extras na dose calculada, conforme descrito abaixo <sup>1</sup> .
<i>VKORC1</i>	*2/*2 (A/A)	Sensibilidade aumentada	Sensibilidade aumentada para varfarina. Homozigoto variante para rs9923231 (c.-1639 G>A). Consultar a diretriz do <i>CPIC</i> para mais informações <sup>1</sup> .

Para afro-americanos considerar adicionalmente:

<i>CYP2C</i>	G/G	Não carreador rs12777823 A	Não foram detectadas variações genéticas para <i>CYP2C</i> rs12777823. Consultar a diretriz do <i>CPIC</i> para mais informações <sup>1</sup> .
--------------	-----	----------------------------	---

Para indivíduos SEM ascendência africana considerar adicionalmente:

<i>CYP4F2</i>	*3/*3 (T/T)	Carreador rs2108622 T	A diretriz do <i>CPIC</i> aplicável sugere que, para pacientes não afrodescendentes, aumentar a dose calculada em 5-10% quando o algoritmo utilizado não considera variações no gene <i>CYP4F2</i> <sup>1</sup> .
---------------	-------------	-----------------------	---

Um dos algoritmos indicados pela diretriz do *CPIC* é o *GAGE* disponível em:  
<http://www.warfarindosing.org/Source/Home.aspx>.

Você pode adicionar as informações genéticas descritas acima nesse algoritmo ou outro de sua preferência.

A seguir estão disponíveis informações adicionais, conforme diretriz do *CPIC*, para melhor interpretação e aplicação dos diferentes genótipos junto ao algoritmo de dosagem da Varfarina.

## ANÁLISE DE RESPOSTA À VARFARINA

Recomendações para cálculo da dose de Varfarina com base no genótipo

### PACIENTES SEM ASCENDÊNCIA AFRICANA (CAUCASIANOS E ASIÁTICOS)

**CYP2C9 (\*2, \*3)  
e VKORC1**

Inserir dados genéticos no algoritmo. Considerar anticoagulante oral alternativo para indivíduos com metabolismo pobre para CYP2C9 (\*2, \*3) e sensibilidade normal ou aumentada à varfarina (VKORC1 c.-1639 G>A).

**CYP2C9  
(\*5, \*6 ou \*11)**

Se esses alelos variantes forem detectados e não for possível inseri-los no algoritmo, diminua a dose calculada em 15 a 30% por alelo variante, ou considere um agente alternativo. Reduções de dose maiores podem ser necessárias em pacientes homocigotos para alelos variantes (ou seja, 20-40%, por exemplo, para CYP2C9\*2/\*5).

**CYP4F2  
(rs2108622)**

Se o alelo CYP4F2 \*3 (rs2108622 alelo T, p.433Met) também for detectado, mas não for contemplado no algoritmo utilizado, aumente a dose calculada em 5 a 10%.

### PACIENTES COM ASCENDÊNCIA AFRICANA

**CYP2C9 (\*2, \*3)  
e VKORC1**

Inserir dados genéticos no algoritmo. Considerar anticoagulante oral alternativo para indivíduos com metabolismo pobre de CYP2C9 (\*2, \*3) e sensibilidade normal ou aumentada à varfarina (VKORC1 c.-1639 G>A).

**CYP2C9  
(\*5, \*6 ou \*11)**

Se esses alelos variantes forem detectados e não for possível inseri-los no algoritmo, diminua a dose calculada em 15 a 30% por alelo variante, ou considere um agente alternativo. Reduções de dose maiores podem ser necessárias em pacientes homocigotos para alelos variantes (ou seja, 20-40%, por exemplo, para CYP2C9\*2/\*5).

**CYP2C  
(rs12777823)**

**Para pacientes Afro-americanos (estudos nos EUA):**  
É recomendada a redução da dose calculada pelo algoritmo em 10 a 25% para pacientes com genótipo rs12777823 A/G ou A/A.

## INFORMAÇÕES GENÉTICAS

Genes de metabolismo	Genótipo	Fenótipo
<i>CES1</i> (rs2244613)	T/T	Metabolizador reduzido
<i>CES1</i> (rs8192935)	G/G	Metabolizador elevado
<i>CES1</i> (rs71647871)	C/C	Metabolizador elevado
<i>CYP2C</i> (rs12777823)	G/G	Não-carreador rs12777823 A
<i>CYP2C9</i>	*1/*3	Metabolizador intermediário
<i>CYP2C19</i>	*1/*17	Metabolizador rápido
<i>CYP2D6</i>	*4/*4	Metabolizador pobre
<i>CYP3A4</i>	*1A/*1A	Metabolizador normal
<i>CYP4F2</i> (rs2108622)	*3/*3	Carreador rs2108622 T
<i>SLCO1B1</i>	*1A/*1B	Função normal

  

Genes de resposta e/ou toxicidade	Genótipo	Fenótipo
<i>ABCB1</i> (rs1045642)	G/G	Metabolizador elevado
<i>ABCB1</i> (rs2032582)	C/C	Metabolismo/Resposta dependente do fármaco
<i>ABCG2</i> (rs2231142)	G/G	Metabolizador normal
<i>ACE</i> (rs1799752)	WT(Del)/WT(Del)	Resposta reduzida
<i>ADRB2</i> (rs1042714)	C/C	Risco reduzido de efeitos adversos
<i>AGT</i> (rs5051)	C/T	Resposta reduzida
<i>AGT</i> (rs7079)	G/T	Resposta reduzida
<i>AGTR1</i> (rs275651)	T/T	Resposta favorável
<i>APOA5</i> (rs662799)	A/A	Resposta favorável
<i>APOA5</i> (rs3135506)	G/G	Resposta favorável
<i>BDKRB1</i> (rs12050217)	A/A	Resposta favorável
<i>F5</i> (rs6025)	C/C	Fator V Leiden ausente
<i>G6PD</i>	B/-	Normal++
<i>GNB3</i> (rs5443)	C/C	Resposta dependente do fármaco

## INFORMAÇÕES GENÉTICAS

Genes de resposta e/ou toxicidade	Genótipo	Fenótipo
<i>HMGCR</i> (rs17244841)	A/A	Resposta favorável
<i>KIF6</i> (rs20455)	G/G	Resposta favorável
<i>NEDD4L</i> (rs4149601)	G/G	Resposta favorável
<i>NOS1AP</i> (rs10800397)	C/C	Risco reduzido de efeitos adversos
<i>NOS1AP</i> (rs10919035)	C/C	Risco reduzido de efeitos adversos
<i>SLC12A3</i> (rs1529927)	G/G	Resposta reduzida
<i>VKORC1</i> (rs9923231)	*2/*2	Sensibilidade aumentada
<i>YEATS4</i> (rs7297610)	C/C	Resposta favorável

++ Observar informações técnicas.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar conforme a bula

Antianginosos	Gene(s)		Nível de evidência científica
Digoxina	<i>ABCB1</i>	Pacientes com genótipo GG para a variante rs1045642 e genótipo variante para rs2032582 podem ter metabolismo aumentado e concentração sérica reduzida de digoxina, quando comparados a pacientes com genótipo AA.	 Moderado
Antiarrítmicos			
Amiodarona <sup>4,9</sup>	<i>NOS1AP</i>	Pacientes com o genótipo CC para as variantes rs10800397 e rs10919035 podem ter risco reduzido de a) arritmia ventricular induzida por fármacos e b) prolongamento do intervalo QT quando tratados com amiodarona, em comparação com pacientes com o genótipo TT.	 Moderado a Baixo
Antitrombóticos/ anticoagulantes			
Eltrombopague	<i>F5</i>	Fator V Leiden ausente, precauções padrão devem ser mantidas <sup>g,h,i</sup> .	 Alto
Rivaroxabana	<i>F5</i>	Fator V Leiden ausente, precauções padrão devem ser mantidas <sup>g</sup> .	 Alto
Ativadores do PPAR			
Fenofibrato <sup>8,9</sup>	<i>APOA5</i>	Pacientes com hipertrigliceridemia e genótipo GC ou GG para a variante rs3135506 podem apresentar resposta favorável ao tratamento com fenofibrato, com diminuição dos níveis de triglicerídeos e aumento dos níveis de colesterol HDL, em comparação com pacientes homocigotos CC.	 Moderado a Baixo

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar conforme a bula

Betabloqueadores	Gene(s)		Nível de evidência científica
Atenolol <sup>4,9</sup>	<i>ADRB2</i>	Pacientes com hipertensão e genótipo CC ou GC para a variante rs1042714 podem apresentar risco reduzido de desenvolver hipertrigliceridemia. Precauções padrão devem ser mantidas.	 Moderado a Baixo
Bloqueadores de canais de cálcio			
Anlodipino	<i>G6PD</i>	Paciente com deficiência de G6PD não identificada, precauções padrão devem ser mantidas <sup>j</sup> .	 Alto
Diuréticos			
Hidroclorotiazida <sup>8</sup>	<i>NEDD4L, YEATS4</i>	Pacientes com genótipo CC para a variante rs7297610 no gene <i>YEATS4</i> e presença do alelo G para a variante rs4149601 no gene <i>NEDD4L</i> podem apresentar resposta favorável à hidroclorotiazida, com maior redução da pressão arterial e redução do risco de eventos vasculares.	 Moderado
Estatinas			
Atorvastatina <sup>8</sup>	<i>APOA5, G6PD, SLCO1B1</i>	Paciente com transporte normal da atorvastatina para o fígado e com chance de maior redução nos níveis de colesterol LDL devido ao genótipo AA para variante rs662799 no gene <i>APOA5</i> . Paciente com atividade de G6PD normal <sup>j</sup> . Precauções padrão devem ser mantidas <sup>b</sup> .	 Alto
Lovastatina <sup>8</sup>	<i>APOA5</i>	Pacientes com genótipo AA para variante rs662799 podem ter resposta favorável com maior redução nos níveis de colesterol LDL.	 Moderado
Pitavastatina	<i>SLCO1B1</i>	Segundo a bula do <i>Swissmedic</i> , o transporte da pitavastatina é normal. Precauções padrão devem ser mantidas <sup>m</sup> .	 Alto

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar conforme a bula

Estatinas	Gene(s)		Nível de evidência científica
Pravastatina <sup>8</sup>	<i>HMGR, KIF6, SLC01B1</i>	Transporte normal da pravastatina, precauções padrão devem ser mantidas. O genótipo AA para a variante rs17244841 no gene <i>HMGR</i> , assim como o genótipo AG ou GG para a variante rs20455 no gene <i>KIF6</i> predizem resposta favorável ao tratamento com pravastatina.	Moderado
Rosuvastatina	<i>ABCG2, SLC01B1</i>	Transporte normal da rosuvastatina para o fígado e metabolização normal associada ao gene <i>ABCG2</i> . Precauções padrão devem ser mantidas <sup>9</sup> .	Alto
Inibidores da Enzima Conversora de ECA			
Perindopril <sup>8</sup>	<i>AGTR1, BDKRB1, G6PD</i>	Metabolismo normal de perindopril, precauções padrão devem ser mantidas <sup>1</sup> . Com relação à resposta ao tratamento, pacientes com o genótipo TT para variante rs275651 no gene <i>AGTR1</i> e genótipo AA para a variante rs12050217 no gene <i>BDKRB1</i> podem apresentar resposta favorável ao tratamento e risco reduzido, mas não ausente, de eventos cardíacos.	Alto

Usar com atenção

Antagonistas dos Receptores de Angiotensina II	Gene(s)		Nível de evidência científica
Irbesartana <sup>2,9</sup>	<i>CYP2C9</i>	Metabolismo e eliminação da irbesartana mais lentos, sendo assim o paciente pode apresentar maiores concentrações do fármaco na corrente sanguínea e maior redução nos níveis de pressão diastólica.	Moderado a Baixo
Losartana <sup>1</sup>	<i>CYP2C9, CYP3A4</i>	Segundo a bula do <i>Swissmedic</i> aplicável ao caso, a conversão da losartana em seu metabólito ativo pode estar reduzida. Não há menções, no entanto, de ajustes de dose ou mudanças no tratamento <sup>a</sup> .	Alto

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar com atenção

Antitrombóticos/  
anticoagulantes

Gene(s)

Nível de  
evidência  
científica

Clopidogrel<sup>1</sup>

*CES1, CYP2C19*

Com relação ao fenótipo de CYP2C19, o paciente pode apresentar inibição plaquetária e agregação residual normais <sup>b,f</sup>. Porém, com relação ao genótipo de *CES1*, o paciente pode apresentar menor nível do metabólito ativo de clopidogrel e assim, maior agregação plaquetária.



Diuréticos

Bumetanida<sup>6,9</sup>

*GNB3, SLC12A3*

Pacientes com o genótipo GG para a variante rs1529927 no gene *SLC12A3* podem apresentar resposta reduzida ao tratamento com bumetanida, representada por menor diurese. Por outro lado, pacientes com alelo C para a variante rs5443 no gene *GNB3* podem apresentar resposta favorável quando tratados com o fármaco.



Furosemida<sup>6,9</sup>

*GNB3, SLC12A3*

Pacientes com o genótipo GG para a variante rs1529927 no gene *SLC12A3* podem apresentar resposta reduzida ao tratamento com furosemida, representada por menor diurese. Por outro lado, pacientes com alelo C para a variante rs5443 no gene *GNB3* podem apresentar resposta favorável quando tratados com o fármaco.



Torasemida<sup>6,9</sup>

*GNB3, SLC12A3*

Pacientes com o genótipo GG para a variante rs1529927 no gene *SLC12A3* podem apresentar resposta reduzida ao tratamento com torasemida, representada por menor diurese. Por outro lado, pacientes com alelo C para a variante rs5443 no gene *GNB3* podem apresentar resposta favorável quando tratados com o fármaco.



INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar com atenção

Estatinas	Gene(s)		Nível de evidência científica
Sinvastatina <sup>6</sup>	<i>ABCB1, APOA5, SLCO1B1</i>	Transporte normal da sinvastatina para o fígado, precauções padrão devem ser mantidas <sup>l</sup> . Com relação à variante rs2032582 no gene <i>ABCB1</i> , pacientes com genótipo CC podem ter resposta reduzida à sinvastatina (menor diminuição nos níveis de colesterol total). Por outro lado, pacientes com genótipo AA para variante rs662799 no gene <i>APOA5</i> podem ter resposta favorável com maior diminuição nos níveis de colesterol LDL.	Alto
Inibidores da Enzima Conversora de ECA			
Benazepril <sup>7,9</sup>	<i>AGT</i>	Pacientes com o genótipo GG ou GT para variante rs7079 podem apresentar menor redução na pressão arterial sistólica e diastólica quando tratados com benazepril. Além disso, os genótipos CT ou TT para variante rs5051 indicam possível resposta reduzida ao tratamento.	Moderado a Baixo
Captopril <sup>7</sup>	<i>ACE</i>	Pacientes com genótipo del/del para variante rs1799752 podem apresentar resposta reduzida quando tratados com captopril.	Moderado
Quinapril <sup>7,9</sup>	<i>ACE</i>	Pacientes com genótipo del/del para variante rs1799752 podem ter uma resposta reduzida quando tratados com quinapril.	Moderado a Baixo

Usar com cautela e atenção

Antianginosos	Gene(s)		Nível de evidência científica
Ranolazina <sup>2,3</sup>	<i>CYP2D6</i>	Segundo as bulas do <i>EMA</i> e do <i>Swissmedic</i> aplicáveis ao caso, metabolizadores pobres para CYP2D6 apresentam maior risco de eventos adversos consequentes de exposição aumentada a ranolazina <sup>c,d</sup> .	Alto

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar com cautela e atenção

Antiarrítmicos	Gene(s)		Nível de evidência científica
Flecainida <sup>2,3</sup>	CYP2D6	Conversão da flecainida em metabólitos menos ativos reduzida e risco de efeitos adversos aumentado. A diretriz do DPWG aplicável ao caso sugere reduzir a dose do fármaco para 50% da dose padrão, realizar um ECG e monitorar as concentrações plasmáticas <sup>b</sup> .	Alto
Propafenona <sup>2,3</sup>	CYP2D6	Maior soma da concentração plasmática de propafenona e do metabólito ativo 5-hidroxiopropafenona. Por essa razão, há maior risco de efeitos adversos. A diretriz do DPWG aplicável ao caso sugere reduzir a dose para 30% da dose padrão, realizar um ECG e monitorar as concentrações plasmáticas <sup>b</sup> .	Alto
Antitrombóticos/ anticoagulantes			
Acenocumarol <sup>2,3</sup>	CYP2C9, VKORC1	Sensibilidade aumentada ao acenocumarol. A diretriz do DPWG aplicável ao caso sugere utilizar 50% da dose inicial padrão e o monitoramento mais frequente da coagulação <sup>b</sup> . Segundo a bula do <i>Swissmedic</i> , a eliminação do fármaco por meio da enzima CYP2C9 pode estar reduzida <sup>e</sup> .	Alto
Dabigatran <sup>5,7,9</sup>	CES1	Pacientes com fibrilação atrial e genótipo TT para a variante rs2244613 podem apresentar risco elevado de sangramento quando tratados com dabigatran, em comparação com pacientes com genótipo GT ou GG. Por outro lado, o genótipo GG para a variante rs8192935 pode acarretar em redução da concentração plasmática do fármaco, em comparação com pacientes com o genótipo AG ou AA.	Moderado a Baixo
Femprocumona <sup>1,3</sup>	CYP4F2, VKORC1	Sensibilidade aumentada a femprocumona. A diretriz do DPWG aplicável ao caso sugere utilizar 50% da dose inicial padrão e o monitoramento mais frequente da coagulação <sup>b</sup> . Por outro lado, com relação à variante rs2108622 no gene CYP4F2, pacientes com presença do alelo T podem precisar de uma dose mais alta.	Alto

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

Usar com cautela e atenção

Betabloqueadores

Gene(s)

Nível de evidência científica

Carvedilol<sup>2</sup>

*CYP2D6*

Segundo o *FDA*, o aumento da concentração plasmática (2-3 vezes) de R(+)-carvedilol foi observado em indivíduos metabolizadores pobres para *CYP2D6*. Ainda, foi observado maior taxa de tontura durante a titulação de dose <sup>9</sup>.



Metoprolol<sup>2</sup>

*CYP2D6*

Conversão reduzida do metoprolol em metabólitos inativos. No entanto, as consequências clínicas estão limitadas principalmente à ocorrência de bradicardia assintomática. A diretriz do *DPWG* aplicável ao caso sugere, se uma redução gradual da frequência cardíaca é desejada ou no evento de bradicardia sintomática, aumentar a dose em pequenos passos e/ou não prescrever mais do que 25% da dose padrão. Em outros casos, nenhuma ação é necessária <sup>b</sup>.



## REFERÊNCIAS

- a. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Cosaar (Losartana). Disponível em: <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=52904> (acessado em abril de 2020).
- b. Dutch Pharmacogenetics Working Group – diretrizes de novembro de 2018. Disponível em: <https://www.knmp.nl/downloads/p-harmacogenetic-recommendations-november-2018.pdf> (acessado em abril de 2020).
- c. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Ranexa (Ranolazina). Disponível em: <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=60533> (acessado em abril de 2020)
- d. European Medicines Agency - informações do Ranexa (ranolazina). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ranexa-previously-latixa> (acessado em abril de 2020).
- e. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Sintrom (Acenocoumarol). Disponível em <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=21693> (acessado em abril de 2020).
- f. Scott, SA., et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 94, n. 3, p. 317-323. 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23698643>.
- g. U.S. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labelling. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/UCM578588.pdf> (acessado em abril de 2020).
- h. European Medicines Agency - informações do Revolade (Eltrombopag). Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revolade> (acessado em abril de 2020).
- i. HCSC. Monograph for eltrombopag (REVOLADE). 2014. Disponível em: [https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/Eltrombopag\\_HCSC\\_06\\_01\\_15.pdf](https://api.pharmgkb.org/v1/download/file/attachment/Eltrombopag_HCSC_06_01_15.pdf) (acessado em abril de 2020).
- j. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Triveram (Amlodipina, Atorvastatina e Perindopril Arginina). Disponível em <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=65514> (acessado em abril de 2020).
- k. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Crestor (Rosuvastatina). Disponível em <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=56139> (acessado em abril de 2020).
- l. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Zocor (Sinvastatina). Disponível em <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=49742> (acessado em abril de 2020).
- m. Swiss Agency for Therapeutic Products – bula do medicamento Livazo (Pitavastatina). Disponível em <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=62329> (acessado em abril de 2020).
- n. JOHNSON, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Pharmacogenetics-Guided Warfarin Dosing: 2017 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v.102, n. 3, p. 397-404. 2017

## MÉTODOS

O Teste Farmacogenético GnTech® CardioGene utiliza técnica de Sequenciamento de Nova Geração (NGS) e PCR em tempo real (para análise do gene *ACE* e deleção e duplicação do gene *CYP2D6*). Dentre as variantes genéticas analisadas, encontram-se: *CYP2D6* \*1, \*2, \*3, \*4, \*5 (deleção), \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, 11, \*12, \*14, \*15, \*17, \*29, \*35, \*39, \*41, duplicação; *CYP2C19* \*1, \*1C, \*2, \*3, \*4, \*4A, \*4B, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*16, \*17, \*19, \*22, \*24, \*25, \*26, \*35; *CYP2C9* \*1, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*8, \*11, \*12, \*13, \*15, \*25, \*31; *CYP3A4* \*1A, \*1B, \*1G, \*2, \*3, \*18A, \*22; *G6PD* A; A202A\_376G; A-376G\_968C; Canton; Chatham; Ilesha; Kaiping; Kalyan; Mediterrâneo; Santa Maria; Santiago de Cuba; Union; Viangchan e Asahi; *SLCO1B1* \*1A, \*1B, \*5, \*15, \*17; *ABCB1* rs1045642, rs2032582; *ABCG2* rs2231142; *ACE* rs1799752; *ADRB2* rs1042714; *AGT* rs5051, rs7079; *AGTR1* rs275651; *APOA5* rs662799; *BDKRB1* rs12050217; *CES1* rs71647871, rs8192935, rs2244613; *CYP2C* rs12777823; *CYP4F2* rs2108622; *F5* rs6025; *GNB3* rs5443; *HMGR* rs17244841; *KIF6* rs20455; *NEDD4L* rs4149601; *NOS1AP* rs10800397, rs10919035; *SLC12A3* rs1529927; *VKORC1* rs9923231 e *YEATS4* rs7297610.

Os valores dos *scores* referentes à atividade da enzima codificada pelo gene *CYP2D6* são definidos como: ultrarrápido (>2,25); normal (1,25-2,25); intermediário (0,25-1,0) e pobre (0).

A GnTech® utiliza metodologia própria (*in house*) padronizada e validada no GnLab® - Laboratório de Biologia Molecular, em concordância com as diretrizes da RDC 302/2005 da ANVISA. A interpretação e emissão dos resultados é realizada com o auxílio de *software* proprietário registrado no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) sob o nº BR512019000661-5.

O teste foi realizado pela GnTech Exames S/A, registrada no Conselho Regional de Biomedicina – 5ª Região sob o nº 2019-0338-0 (Matriz), CNPJ 14.304.432/0001-09, localizada na Av. Rio Branco, 380 – sala 105, Centro – Florianópolis – SC, CEP 88015-200.

## LIMITAÇÕES

- Testes farmacogenéticos não consideram todas as variações conhecidas e, portanto, são limitados às variantes interrogadas. A determinação de haplótipos seguiu as orientações do *The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium*. Em raras ocasiões, o sequenciamento genético do cliente, sem análise genética de seus genitores, pode dificultar a diferenciação dos haplótipos.
- A ausência de uma variação genética não descarta a possibilidade do indivíduo apresentar um fenótipo diferente do inferido em razão de fatores como interações medicamentosas, comorbidades e hábitos de vida.
- Os dados apresentados no laudo são baseados na informação e tecnologia disponível no momento da emissão. Dessa forma, a GnTech®, independentemente dos materiais gráficos anunciados, reserva-se o direito de sempre reportar a informação mais atualizada.
- Em caso de duplicação do gene *CYP2D6*, as técnicas de biologia molecular atuais não permitem a discriminação do alelo envolvido e o fenótipo é predito da forma mais conservadora para cada paciente.
- Para o gene *G6PD*, a ausência de alteração dentre as variantes analisadas não exclui a possibilidade de presença de outras mutações raras, não pesquisadas, na mesma região. Ainda, haplótipos (\*A, \*Canto, \*Cosenza e \*Union) que contém variantes ambíguas não podem ser determinados definitivamente sem análise de variantes menos frequentes, não contempladas neste teste.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS

- A determinação do fenótipo para G6PD em mulheres heterozigotas (um alelo normal e um alelo deficiente) não é possível com base apenas em testes genéticos devido à inativação aleatória do cromossomo X. Assim, o fenótipo atribuído para as mesmas é reportado como variável e a recomendação é proceder com o teste enzimático.

## ISENÇÃO DE RESPONSABILIDADE

O conteúdo do laudo farmacogenético não substitui análise médica detalhada e não é garantia de sucesso terapêutico. As informações fornecidas são apenas parte do contexto clínico que orienta o tratamento farmacológico. O médico tem a responsabilidade final pelas decisões sobre o tratamento do paciente.

## RESPONSÁVEL TÉCNICA

## Evidência Científica

A análise farmacogenética realizada pela GnTech® é construída a partir de diferentes fontes de informações contidas nas bulas dos fármacos, nas diretrizes clínicas emitidas por órgãos oficiais e no banco de conhecimento farmacogenômico (*PharmGKB*). Os níveis de evidência científica e/ou significância clínica disponíveis para cada interação gene-fármaco são representados por gráficos de barras definidos conforme descrito a seguir:



## Lista de abreviaturas

**CDC:** Centro de Controle e Prevenção de Doenças

**CPIC:** Consórcio de Implementação da Farmacogenética Clínica

**CPNDS:** Rede Canadense de Farmacogenômica para Segurança dos Medicamentos

**DPWG:** Grupo Holandês de Trabalho em Farmacogenética

**EMA:** Agência Europeia de Medicamentos

**FDA:** Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos

**HCSC:** Departamento de Saúde do Canadá

**PharmGKB:** Banco de Conhecimento Farmacogenômico

**PMDA:** Agência de Produtos Farmacêuticos e Dispositivos Médicos (Japão)

**Swissmedic:** Agência Suíça de Produtos Terapêuticos

## Por que você escolheu a GnTech®?

-  Somos pioneiros em Testes Farmacogenéticos no Brasil.
-  Sequenciamento Genético de Nova Geração (NGS): tecnologia com alta sensibilidade e precisão nos dados.
-  Laudos com resultados fáceis de entender, com respostas aos medicamentos classificadas em um sistema de cores e legendas.
-  Relatórios com informações relevantes para a tomada de decisões médicas.
-  Suporte científico permanente GnTech® para a interpretação dos resultados.

A GnTech® realiza testes direcionados à personalização de tratamentos farmacológicos de diferentes áreas da medicina. Entre em contato com nosso atendimento ao cliente e saiba mais.



O nosso mais completo teste farmacogenético avalia 175 fármacos utilizados em tratamentos psiquiátricos, oncológicos, cardiológicos e de doenças infecciosas. São os principais fármacos do mercado e são amplamente utilizados em outras especialidades médicas.



O Teste GnTech® PsicoGene® é indicado para todas as pessoas que iniciarão um tratamento ou que apresentam ineficiência e/ou reações adversas aos fármacos já prescritos em seu tratamento psiquiátrico, como depressão, ansiedade, síndrome do pânico, TDAH e bipolaridade.



O Teste GnTech® OncoGene® é indicado para quem iniciará um tratamento ou para aquelas pessoas que apresentam ineficiência e/ou reações adversas aos fármacos já prescritos em seu tratamento oncológico.



O Teste GnTech® CardioGene® é indicado para todas as pessoas que iniciarão um tratamento e para aquelas que apresentam ineficiência e/ou reações adversas aos fármacos já prescritos em seu tratamento para doenças hematológicas e cardiovasculares.



O Teste GnTech® InfectoGene® é indicado para todas as pessoas que iniciarão um tratamento ou que apresentam ineficiência e/ou reações adversas aos fármacos já prescritos em seu tratamento de doenças infecciosas, como malária e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS/HIV).



 [gntech.med.br](http://gntech.med.br)

  [gntechtests](#)

 [atendimento@gntech.med.br](mailto:atendimento@gntech.med.br)

  (48) 3025.5122

 (48) 99916.5264

 (48) 3028.9788