

ESTUDO MOLECULAR DA SENSIBILIDADE À VARFARINA

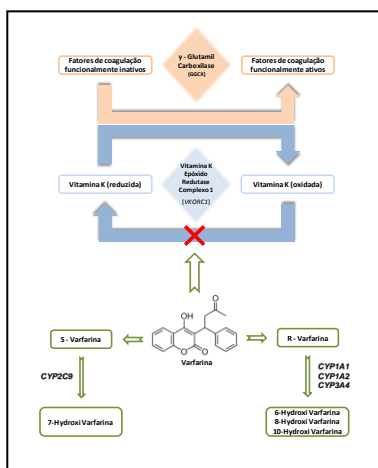
Análise Farmacogenética da Varfarina

A varfarina é o anticoagulante oral mais utilizado na terapêutica das doenças cardiovasculares. No entanto, dado apresentar um intervalo terapêutico muito estreito e uma elevada variabilidade inter-individual na resposta, este fármaco está associado a episódios hemorrágicos ou trombóticos por inadequação da dosagem administrada.

O Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis (DPSPDNT) implementou um ensaio farmacogenético que permite identificar portadores de determinadas variantes genéticas que conferem uma maior sensibilidade à varfarina e, por isso, um risco hemorrágico aumentado.

Variantes genéticas que conferem maior sensibilidade à varfarina

A varfarina produz o seu efeito anticoagulante ao interferir no ciclo da vitamina K, atuando sobre a redutase da vitamina K codificada pelo gene *VKORC1*, e é metabolizada por um citocromo P450 codificado pelo gene *CYP2C9*.



Existem múltiplas variantes dos genes *CYP2C9* e *VKORC1*, de entre as quais ***CYP2C9**2**, ***CYP2C9**3** e ***VKORC1*-.1639G>A** estão associadas a uma maior sensibilidade do organismo à varfarina e, conseqüentemente, a um aumento do risco hemorrágico com esta terapêutica.

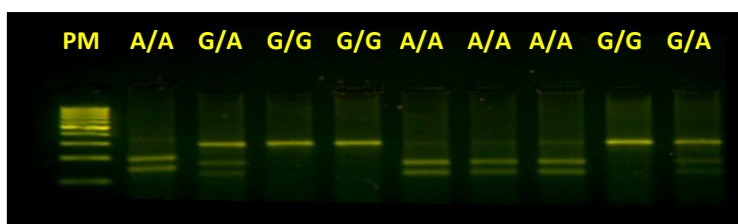
Em Portugal, a genotipagem de 469 indivíduos portugueses evidenciou que 36% destes têm pelo menos uma das variantes de risco *CYP2C9* (*2 ou *3) e que 70% têm a variante de risco *VKORC1*-.1639G>A.

Mais informação em:

<http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1491/3/Observa%C3%A7%C3%B5es%203%20Artigo%204.pdf>

Método utilizado

A análise farmacogenética da varfarina consiste na amplificação do ADN do indivíduo por PCR, seguida de digestão enzimática e análise em eletroforese. O resultado para as 3 variantes é emitido em 48 a 72h.



Exemplo de uma genotipagem *VKORC1* – Eletroforese em gel Nusieve 3%, após digestão com a enzima *MspI*. O alelo wt (G), não sendo digerido, apresenta um único fragmento de 290 pb; o alelo de risco (A) é digerido em dois fragmentos, de 168 e 122 pb (PM: marcador de Peso Molecular). Indivíduos A/A têm risco hemorrágico aumentado.

Destaque para outras análises diferenciadas, implementadas no DPSPDNT:

Hemoglobinopatias
(rastreamento e identificação)

Diabetes tipo Mody
(Caracterização molecular)

Imunossupressores
(LC-MS/MS)

Dislipidémias
(Caracterização bioquímica e molecular)

Contactos:

Departamento de Promoção da Saúde e Prevenção de Doenças Não Transmissíveis, Unidade de Diagnóstico Laboratorial e Referência.
Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP | www.insa.pt | e-mail: isabel.picanço@insa.min-saude.pt; astrid.vicente@insa.min-saude.pt
Av. Padre Cruz | 1649-016 LISBOA | PORTUGAL | Tel: 217519335 | Fax: 217526400