



ARTIGO DE REVISÃO

The impact of SLC01B1 genetic polymorphisms on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review with meta-analysis[☆]

Jiebo Liu^{a,*}, Jun Long^b, Shaofang Zhang^b, Xiaoyan Fang^b e Yuyuan Luo^b

^a *Doutor, Departamento de Pediatria, The Fifth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China*

^b *Médico, Departamento de Pediatria, The Fifth People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, China*

Recebido em 14 de novembro de 2012; aceito em 30 de janeiro de 2013

KEYWORDS

Genetic polymorphisms;
Neonatal hyperbilirubinemia;
Organic anion transport polypeptide C;
Meta-analysis

Abstract

Objective: To determine whether three variants (388 G>A, 521 T>C, and 463 C>A) of the solute carrier organic anion transporter family member 1B1 (SLCO1B1) are associated with neonatal hyperbilirubinemia.

Data source: The China National Knowledge Infrastructure and MEDLINE databases were searched. The systematic review with meta-analysis included genetic studies which assessed the association between neonatal hyperbilirubinemia and 388 G>A, 521 T>C, and 463 C>A variants of SLC01B1 between January of 1980 and December of 2012. Data selection and extraction were performed independently by two reviewers.

Summary of the findings: Ten articles were included in the study. The results revealed that SLC01B1 388 G>A is associated with an increased risk of neonatal hyperbilirubinemia (OR, 1.39; 95% CI, 1.07-1.82) in Chinese neonates, but not in white, Thai, Latin American, or Malaysian neonates. The SLC01B1 521 T>C mutation showed a low risk of neonatal hyperbilirubinemia in Chinese neonates, while no significant associations were found in Brazilian, white, Asian, Thai, and Malaysian neonates. There were no significant differences in SLC01B1 463 C>A between the hyperbilirubinemia and the control group. **Conclusion:** This study demonstrated that the 388 G>A mutation of the SLC01B1 gene is a risk factor for developing neonatal hyperbilirubinemia in Chinese neonates, but not in white, Thai, Brazilian, or Malaysian populations; the SLC01B1 521 T>C mutation provides protection for neonatal hyperbilirubinemia in Chinese neonates, but not in white, Thai, Brazilian, or Malaysian populations.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.01.008>

[☆] Como citar este artigo: Liu J, Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y. The impact of SLC01B1 genetic polymorphisms on neonatal hyperbilirubinemia: a systematic review with meta-analysis. J Pediatr (Rio J). 2013;89:434-43.

* Autor para correspondência.

E-mail: jiebol@126.com (J. Liu).

PALAVRAS-CHAVE

Polimorfismos genéticos;
Hiperbilirrubinemia neonatal;
Polipeptídeo C de transporte de ânions orgânicos;
Metanálise

Impacto dos polimorfismos genéticos SLCO1B1 sobre a hiperbilirrubinemia neonatal: revisão sistemática com metanálise

Resumo

Objetivo: Determinar se três variantes (388 G>A, 521 T>C, 463 C>A) do membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos (SLCO1B1) se associam à hiperbilirrubinemia neonatal.

Fonte de dados: Foi realizada busca na Infraestrutura do Conhecimento Nacional da China e em MEDLINE. A revisão sistemática com metanálise incluiu estudos genéticos que avaliaram a associação entre hiperbilirrubinemia neonatal e as variantes 388 G>A, 521 T>C, 463 C>A de SLCO1B1 entre janeiro de 1980 e dezembro de 2012. Foi realizada seleção e extração de dados por dois analistas, de forma independente.

Sumário dos achados: Foram incluídos dez artigos no estudo. Os resultados revelaram que SLCO1B1 388 G>A se associa a um aumento do risco de hiperbilirrubinemia neonatal (OR< 1,39; IC 95%: 1,07 a 1,82) em recém-nascidos chineses, mas não em recém-nascidos caucasianos, tailandeses, latino-americanos ou malaios. A mutação SLCO1B1 521 T>C mostrou baixo risco de hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascido chineses, e não foram encontradas associações importantes no Brasil nem em recém-nascidos caucasianos, asiáticos, tailandeses e malaios. Não houve diferenças significativas da SLCO1B1 463 C>A entre o grupo com hiperbilirrubinemia e o grupo controle.

Conclusão: O estudo mostrou que a mutação 388 G>A do gene SLCO1B1 é fator de risco para desenvolver hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos chineses, mas não em populações caucasianas, tailandesas, brasileiras ou malaias; a mutação SLCO1B1 521 T>C fornece proteção de hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos chineses, mas não nas populações caucasianas, tailandesas, brasileiras ou malaias.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Todos os direitos reservados.

Introdução

A hiperbilirrubinemia é a afecção clínica mais comum no recém-nascido. De 8 a 11% dos recém-nascidos desenvolvem hiperbilirrubinemia significativa, definida como uma bilirrubina total (BT) acima do 95º percentil para a idade (zona de alto risco) durante a primeira semana de vida.¹ Os níveis de BT que sobem à zona de alto risco levam a consequências no longo prazo, incluindo encefalopatia induzida pela bilirrubina e kernicterus.² Apesar do advento da fototerapia e da transfusão total, o kernicterus continua a ser relatado no mundo todo, especialmente nos países em desenvolvimento.³

Portanto, a identificação de lactentes de risco para o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal tornou-se particularmente importante.⁴ Pode haver muitos fatores que seriam responsáveis pelo desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal, inclusive incompatibilidades ABO ou Rh, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase (G6PD) e de piruvato quinase, esferocitose hereditária, defeito na síntese de hemoglobina, icterícia do leite materno e céfalo-hematoma, entre outros.⁵

Alguns transtornos genéticos clínicos influenciam a fisiologia da bilirrubina. A família da UDP-glicosiltransferase 1, o polipeptídeo A1 (UGT1A1) e as enzimas da família do transportador de ânions orgânicos e o polipeptídeo 2 transportador de ânions orgânicos (OATP2) são responsáveis pela glicuronidação e a captação celular da bilirrubina e desempenham papel importante em regular os níveis da bilirrubina.⁶ O OATP2 se localiza na membrana basolateral (sinu-

oidal) dos hepatócitos humanos e é codificado pelo gene do membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos (SLCO1B1).

Estudos recentes sugeriram que variações de 388 G>A, 521 T>C e 463 C>A do gene SLCO1B1 podem predispor os indivíduos à hiperbilirrubinemia neonatal por limitarem a captação hepática de bilirrubina.⁷ As variações 388 G>A, 521 T>C e 463 C>A do gene SLCO1B1 são distintos em diferentes populações, ocorrendo alta prevalência das variantes 388 G>A (73,4%) e 521 T>C (14%) nos chineses.⁸ Foi relatada uma prevalência de 16% das variantes 463 C>A nos europeus e estadunidenses.⁹ Sabe-se que a hiperbilirrubinemia neonatal ocorre mais frequentemente e é mais grave nos asiáticos do que nos caucasianos.¹⁰ Levantamos a hipótese de que a mutação do SLCO1B1 pode ser um dos fatores de risco para hiperbilirrubinemia neonatal, sendo, possivelmente, responsável pela variabilidade de taxas de prevalência entre diferentes grupos étnicos. O papel do gene SLCO1B1 na hiperbilirrubinemia neonatal ainda é controverso. Assim sendo, o objetivo desta revisão sistemática com metanálise foi avaliar o impacto das três variantes (388 G>A, 521 T>C, 463 C>A) do SLCO1B1 na hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos de diferentes etnias.

Métodos

A presente revisão sistemática com metanálise baseou-se em um método recomendado pela Rede de Epidemiologia

do Genoma Humano (<http://www.cdc.gov/genomics/hugenet>).

Seleção de estudos

Foram realizadas buscas nos bancos de dados eletrônicos (Infraestrutura do Conhecimento Nacional da China e MEDLINE) para todos os estudos de casos-controles e de coortes que avaliaram o *SLCO1B1* associado à hiperbilirrubinemia neonatal entre janeiro de 1980 e dezembro de 2012, a partir da seguinte estratégia: (Hiperbilirrubinemia, Neonatal) OU (Bilirrubina E Lactente, Recém-Nascido) OU (Icterícia, Neonatal) E (Transportadores de Ânions Orgânicos OU Polimorfismo, Comprimento dos Fragmentos de Restrição OU proteína *SLCO1B1*, Polipeptídeo C Transportador de Ânions Orgânicos OU Predisposição Genética à Doença OU Polimorfismo).

Foi feita busca no banco de dados MEDLINE com a seguinte estratégia: (Hiperbilirrubinemia, Neonatal) OU (Bilirrubina E Lactente, Recém-Nascido) OU Icterícia, Neonatal E (Transportadores de Ânions Orgânicos OU Polimorfismo, Comprimento dos Fragmentos de Restrição OU proteína *SLCO1B1*, humana OU Análise Mutacional do DNA OU Frequência do Gene OU Genótipo OU Mutação OU Polipeptídeo C de Transporte de Ânions Orgânicos OU Predisposição Genética à Doença OU Polimorfismo, Genético OU DNAR OU Polimorfismo de um Único Nucleotídeo). Não foram aplicadas restrições de idiomas.

Crítérios de inclusão e de exclusão

Os polimorfismos relacionados com hiperbilirrubinemia neonatal foram divididos em três grupos de acordo com as três variantes (388 G>A, 521 T>C, 463 C>A) do *SLCO1B1*. Estudos de casos-controle, de coortes e baseados em famílias apresentando dados originais sobre associações entre os polimorfismos genéticos e hiperbilirrubinemia neonatal foram elegíveis para inclusão, uma vez que: (i) os casos de hiperbilirrubinemia neonatal foram incluídos de acordo com os critérios diagnósticos utilizados em vários países; (ii) o grupo controle consistiu em lactentes comparáveis sem história de hiperbilirrubinemia; (iii) o recrutamento dos participante foi feito com base em conhecimento prévio do genótipo e genotipagem; (iv) o estudo relatou os ancestrais étnicos dos participante; e (v) as distribuições de genótipos relatadas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O equilíbrio de Hardy-Weinberg foi realizado por análise do χ^2 . Os critérios de exclusão incluíram artigos de revisão, bem como aqueles em que a população estudada tivesse idade até 28 dias.

Extração de dados

Dois investigadores (Long J e Zhang SF) extraíram os dados de forma independente. Quando ocorreram avaliações conflitantes, chegou-se a um acordo depois de discussão. Em resumo, para todos os estudos, extraímos os seguintes dados das publicações originais: primeiro autor e ano de publicação; genes e polimorfismos relevantes; e definição de hiperbilirrubinemia neonatal, população estudada, número de casos genotipados e controles, frequências de

genótipos, informações de genotipagem de polimorfismos no gene *SLCO1B1*.

Análise estatística

Foi usado o *software* Stata (versão 9.0; Stata Corp., LP, College Station, TX, EUA) para acumular dados de estudos de casos-controle ou coortes. Esses estudos forneceram principalmente três genótipos, e esses grupos de genótipos foram avaliados a partir de comparações alélicas e comparações de mutantes (mutante tipo heterozigótico ou homozigótico vs homozigótico tipo não deletério). Os resultados são dados como *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%, e $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. A admissão de heterogeneidade foi verificada usando-se uma estatística I^2 . Um valor $I^2 > 50\%$ significou “heterogeneidade substancial” e foi usado um modelo de efeitos aleatórios. Um valor $I^2 \leq 50\%$ mostrou a ausência de heterogeneidade e foi omitida a abordagem do modelo de efeitos fixos. Foram usados gráficos de dispersão e o teste da regressão linear de Egger para identificar potencial viés de publicação, e $p < 0,05$ foi considerado indicativo de viés de publicação estatisticamente significativo.

Resultados

A busca na literatura identificou 546 artigos sobre a associação entre polimorfismos genéticos e hiperbilirrubinemia neonatal. Desses, 536 foram subsequentemente excluídos depois da triagem dos resumos ou textos completos. Finalmente, dez artigos foram avaliados como úteis para a revisão sistemática com metanálise,¹¹⁻²⁰ e nove estudos foram incluídos na metanálise¹¹⁻¹⁹. O fluxograma de identificação do estudo é mostrado na figura 1. Esses estudos foram conduzidos em seis países (China, Malásia, Tailândia, Estados Unidos, Brasil e Turquia). De igual modo, esses estudos incluíram 1.164 casos de hiperbilirrubinemia neonatal e 1.416 controles. As características dos estudos incluídos estão resumidas na tabela 1.

Em um estudo incluído na revisão sistemática, não houve diferenças estatisticamente significativas do risco de hiperbilirrubinemia neonatal e das variantes 388 G>A e 521 T>C do *SLCO1B1*.¹¹ Nove estudos incluídos na metanálise avaliaram a associação entre a mutação *SLCO1B1* 388 G>A e hiperbilirrubinemia neonatal (tabela 2).¹²⁻²⁰

Os resultados da metanálise indicaram que não houve diferença estatisticamente significativa do risco de hiperbilirrubinemia neonatal entre os portadores dos alelos *SLCO1B1* 388 G>A (A/A+G/A) e os portadores dos alelos G/G (OR, 1,07; IC 95%: 0,90 a 1,28) (fig. 2). Foi observada significativa heterogeneidade entre estudos ($p = 0,00$). O teste de Egger não forneceu evidências de assimetria do gráfico de dispersão na comparação da mutação *SLCO1B1* 388 G>A e hiperbilirrubinemia neonatal ($t = 2,12$, $p = 0,07$).

Além disso, nas análises de subgrupos baseadas na etnia, não foram encontradas associações significativas entre populações caucasianas (OR, 1,01; IC 95%: 0,69 a 1,49), asiáticas, tailandesas, latino-americanas ou malaias (tabela 3). No entanto, foram encontrados riscos significativamente elevados nos genótipos da variante *SLCO1B1* 388 G>A nos recém-

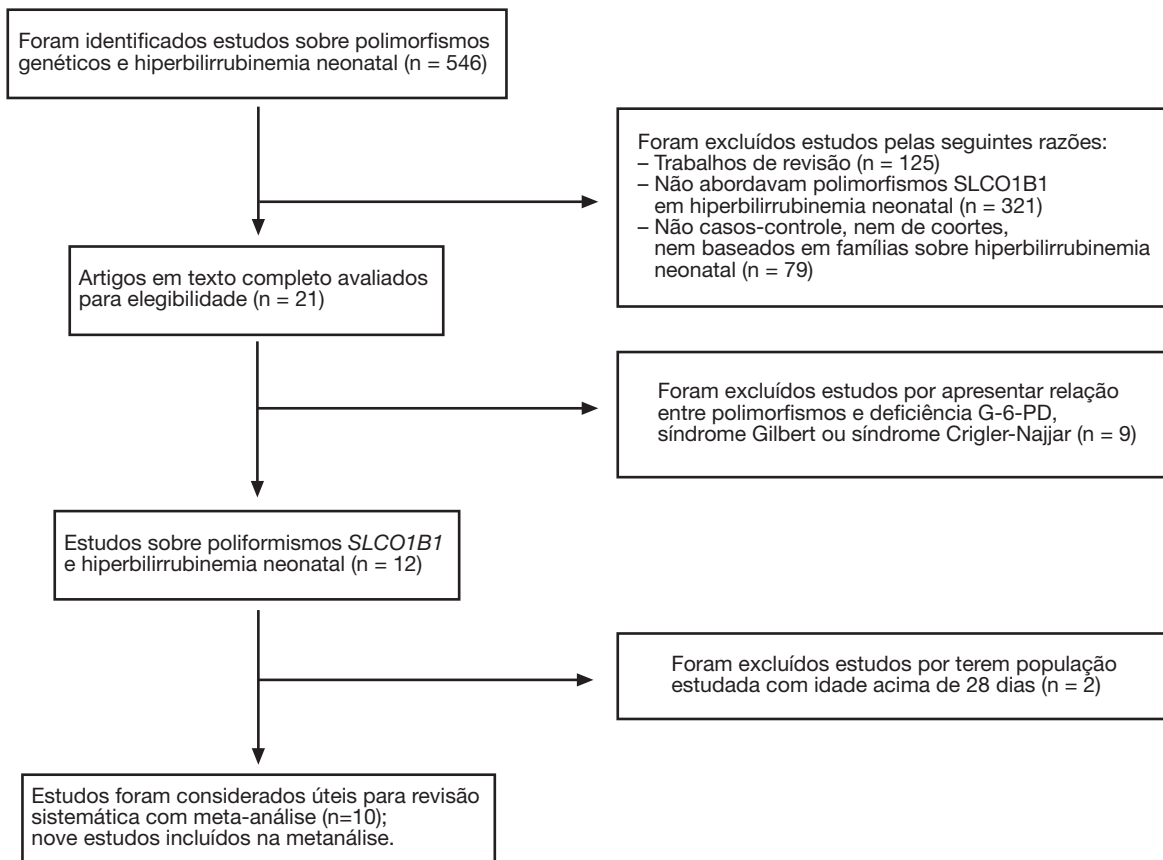


Figura 1 Fluxograma da identificação dos estudos. SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

-nascidos chineses (OR de 1,39; IC 95%: 1,07 a 1,82). Também foi observada significativa heterogeneidade entre estudos em análises de subgrupos de populações asiáticas ($p = 0,02$).

A metanálise comparando o alelo A ao alelo G na mutação *SLCO1B1* 388 G>A também mostrou aumento do risco de hiperbilirrubinemia neonatal (OR de 1,32; IC 95%: 1,06 a 1,64) nos recém-nascidos chineses, mas não nas populações caucasianas, tailandesas, latino-americanas ou malaias (fig. 3 e tabela 3). Também foi observada significativa heterogeneidade entre estudos nas análises de subgrupos de recém-nascidos asiáticos e chineses, mas não nas populações caucasianas. O teste de Egger não forneceu evidências de assimetria nos gráficos de dispersão na comparação da mutação *SLCO1B1* 388 G>A e hiperbilirrubinemia neonatal ($t = 2,29$; $p = 0,06$).

Cinco estudos de casos-controles de três países, o que inclui o nosso estudo, com 637 sujeitos hiperbilirrubinêmicos e 918 controles foram incluídos na metanálise da associação entre a mutação *SLCO1B1* 521 T>C e hiperbilirrubinemia neonatal (tabela 4).^{12,15-16,19,20} Resultados da metanálise indicam que não houve diferença estatisticamente significativa do risco de hiperbilirrubinemia neonatal entre os portadores dos alelos *SLCO1B1* 521 T>C (C/C+C/T) e portadores dos alelos T/T (fig. 4) ao se comparar o alelo T com o alelo C na mutação *SLCO1B1* 521 T>C (fig. 5). Além disso, nas análises de grupo baseadas na etnia, verificou-se baixo risco de hiperbilirrubinemia neonatal nos recém-nascidos

chineses, e nenhuma associação significativa foi encontrada tanto no Brasil quanto em recém-nascidos caucasianos, asiáticos, tailandeses e malaios entre os portadores dos alelos *SLCO1B1* 521 T>C (C/C+C/T) e os portadores dos alelos T/T, também ao comparar o alelo T com o alelo C na mutação *SLCO1B1* 521 T>C (tabela 5). O teste de Egger não forneceu evidências de assimetria dos gráficos de dispersão em comparações de mutações de *SLCO1B1* 521 T>C e hiperbilirrubinemia neonatal (comparação de C/C + C/T vs T/T: $t = 0,25$, $p = 0,82$; comparação do alelo T vs alelo C: $t = 0,40$, $p = 0,71$).

Três estudos de casos-controle de três países, com 286 casos hiperbilirrubinêmicos e 456 controles foram incluídos na metanálise da associação entre a mutação *SLCO1B1* 463 C>A e hiperbilirrubinemia neonatal (tabela 6).^{15,17-18} Não foi detectado portador da substituição C por A no nucleotídeo 463 nos dois estudos, e somente um estudo,¹⁸ que envolveu estadunidenses, apontou em 31 de 153 (20,26%) recém-nascidos do grupo hiperbilirrubinêmicos (um homozigoto e 30 heterozigotos), em comparação com 74 de 299 (24,75%) dos controles (nove homozigotos e 65 heterozigotos). No estudo,¹⁸ não houve diferenças estatisticamente significativas no risco de hiperbilirrubinemia neonatal entre portadores do alelo *SLCO1B1* 463 C>A (A/A+C/A) e os portadores dos alelos C/C (OR de 0,77; IC 95%: 0,48-1,23), também comparando o alelo A com o alelo C na mutação *SLCO1B1* 463 C>A (OR de 0,72; IC 95%: 0,47 a 1,11).

Tabela 1 Características dos estudos incluídos

Estudo	País	Casos (n)	Controles (n)	Idades gestacionais, casos/controles (média ± DP, semanas)	Pesos ao nascimento, casos/controles (média ± DP, g)	Características dos casos incluído	Características dos controles
Chang et al. ¹¹	Taiwan	59	193	38,7 ± 1,0/38,9 ± 1,1	3.158 ± 406/3.221 ± 458	Nível de bilirrubina > 85º percentil (≥ 15 mg/dL) no nomograma da bilirrubina na última parte do terceiro dia	Controles saudáveis sem hiperbilirrubinemia
Zhang et al. ¹²	China	220	200	38,7±5,2/38,5±5,5	2.780±260/2.850 ± 290	Recém-nascidos com BT > 154 µM em 24 h, 205 µM em 48 h, 257 µM em 72 h, 291 µM para mais de 72 h	Controles saudáveis sem hiperbilirrubinemia
Tian et al. ¹³	China	96	101	38,9 ± 1,5/38,6 ± 1,3	3.250 ± 417/3.283 ± 376	Recém-nascidos com BT 257 µM nos primeiros 7 d, bilirrubina indireta	Recém-nascidos saudáveis com BT < 180 µM
Jiang et al. ¹⁴	China	163	63	Não declaradas	Não declaradas	Recém-nascidos com BT > 220,6 µM nos primeiros 14 d	Controles saudáveis sem hiperbilirrubinemia
Huang et al. ¹⁵	Taiwan	58	75	Não declaradas	Não declaradas	Recém-nascidos com BT máxima > 342 µM nos primeiros 10 d, bilirrubina indireta	Recém-nascidos saudáveis com BT < 256,5 µM
Wong et al. ¹⁶	Malásia	65	110	38, ± 1,4/38,7 ± 1,1	3.043 ± 377/3.051 ± 470	Recém-nascidos com BT > 342 µM nos primeiros 10 d	Recém-nascidos saudáveis com BT < 256,5 µM
Prachukthum et al. ¹⁷	Tailândia	91	86	38,48 ± 1,09 /38,62	3.147,69 ± 425,30/3.152,91 ± 1,09 ± 374,96	Recém-nascidos com BT acima do 95º percentil definido pelo nomograma de Bhutani	Recém-nascidos com BT abaixo do 40º percentil definido pelo nomograma de Bhutani
Watchko et al. ¹⁸	E.U.A.	153	299	39 (37-40)/39 (37-40)	3.315 (2.777-4.036)/3.374 (2.815-3.898)	Recém-nascidos com BT acima do 95º percentil definido pelo nomograma de Bhutani	Recém-nascidos com BT abaixo do 40º percentil definido pelo nomograma de Bhutani
Büyükkale et al. ¹⁹	Turquia	102	53	38 ± 1,7(n = 65), 38 ± 1,5(n = 37)/38 ± 1,6(n = 53)	3.156 ± 569 (n = 65), 3.233 ± 496 (n = 37) /3248 ± 412 (n = 53)	Recém-nascidos com BT acima do 95º percentil definido pelo nomograma de Bhutani	Recém-nascidos com BT abaixo do 40º percentil definido pelo nomograma de Bhutani
Alencastro de Azevedo et al. ²⁰	Brasil	167	247	38,1 ± 1,8/39,5 ± 1,4	3.099 ± 460/3.218 ± 460	Lactentes com BT que tinha indicação para fototerapia, de acordo com as diretrizes da AAP	Lactentes não mostravam sinais de indicação de fototerapia de acordo com a avaliação visual ou laboratorial

AAP, American Academy of Pediatrics; DP, desvio-padrão; BT, bilirrubina total.

Tabela 2 Frequências genotípicas de SLCO1B1 388 G>A em casos hiperbilirrubinêmicos neonatais e nos controles

Estudo	País de origem	Casos (n)			Controles (n)		
		G/G	A/G	A/A	G/G	A/G	A/A
<i>Estudos Asiáticos</i>							
Zhang et al. ¹²	China	127	75	18	102	77	21
Tian et al. ¹³	China	56	29	11	75	21	5
Jiang et al. ¹⁴	China	95	52	16	53	8	2
Huang et al. ¹⁵	Taiwan	31	20	7	53	16	6
Wong et al. ¹⁶	Malásia	38	19	8	55	47	8
Prachukthum et al. ¹⁷	Tailândia	59	28	4	47	36	3
<i>Estudos Caucásianos</i>							
Watchko et al. ¹⁸	E.U.A.	118	33	2	228	65	5
Büyükkale et al. ¹⁹	Turquia	30	56	16	17	24	12
<i>Estudos Latino-americanos</i>							
Alencastro de Azevedo et al. ²⁰	Brasil	42	78	37	58	123	56

SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

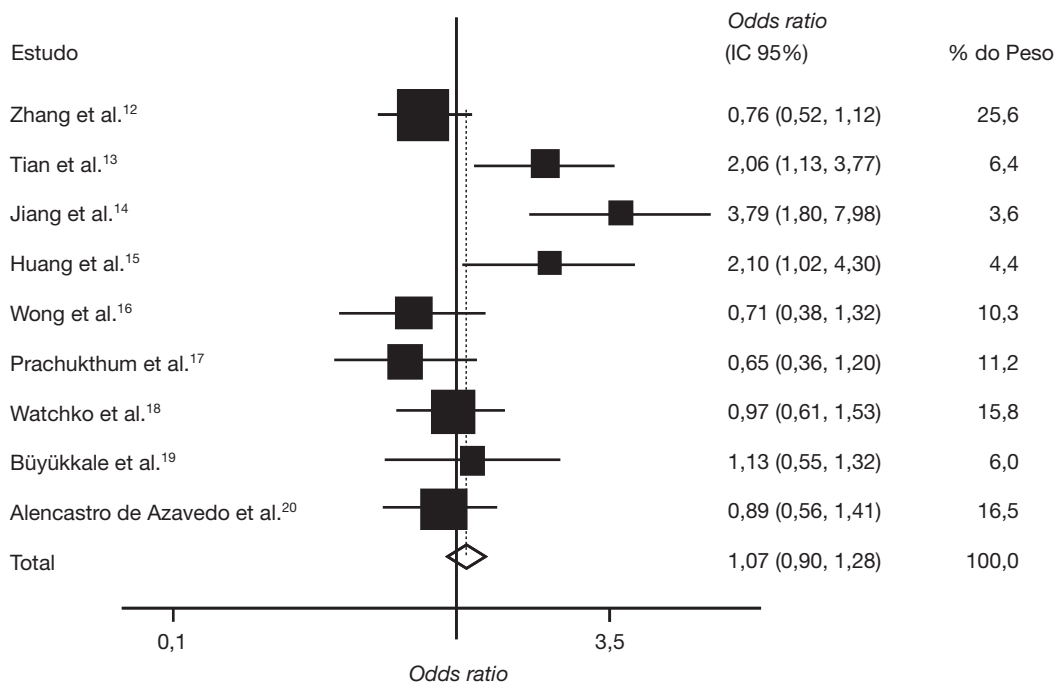


Figura 2 Metanálise de SLCO1B1 388 G>A em grupo hiperbilirrubinêmicos neonatal e grupo controle (comparação de A/A + G/A vs G/G). IC, intervalo de confiança, SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

Discussão

A presente revisão sistemática com meta-análise indicou que não houve diferença estatisticamente significativa no risco de hiperbilirrubinemia neonatal naqueles com a mutação SLCO1B1 388 G>A. Em análises de subgrupos baseadas na etnia, não foram encontradas associações significativas em populações caucasianas, asiáticas, tailandesas, brasileiras e malaias, mas estavam presentes associações significativas nos recém-nascidos chineses. Metanálise de cinco estudos de casos-controle indicaram que não houve diferença esta-

tisticamente significativa no risco de hiperbilirrubinemia neonatal para aqueles com a mutação SLCO1B1 521 T>C. Em análises de subgrupos baseadas na etnia, não foram encontradas associações significativas nas populações caucasianas, asiáticas, brasileiras e malaias, mas foi apontado baixo risco em recém-nascidos chineses. Esses estudos de casos-controle de três países avaliou a associação entre a mutação SLCO1B1 463 C>A e a hiperbilirrubinemia neonatal. Não foi detectado portador da substituição de C para A no nucleotídeo 463 entre os três estudos, e somente um estudo de lactentes estadunidenses relatou a variante SLCO1B1

Tabela 3 Análise de subgrupos do *SLCO1B1* 388 G>A em casos hiperbilirrubinêmicos neonatais e nos controles

Polimorfismo	No. de estudos	No. de casos/ controles	Odds ratio (IC 95%)	p	Heterogeneidade	
					I ² (%)	p
<i>A/A+G/A vs, G/G</i>						
Ásia	6	693/635	1,14 (0,91-1,43)	0,24	80,9	0,00
China	4	537/439	1,39 (1,07-1,82)	0,02	84,4	0,00
Tailândia	1	91/86	0,65 (0,36-1,20)	> 0,05	-	-
Malásia	1	65/110	0,71 (0,38-1,32)	> 0,05	-	-
Caucasianos	2	255/352	1,01 (0,69-1,49)	0,95	0,0	0,71
América Latina	1	157/237	0,89 (0,56-1,41)	> 0,05	-	-
Total	9	1105/1223	1,07 (0,90-1,28)	0,45	70,5	0,00
<i>Alelo A vs Alelo G</i>						
Ásia	6	693/635	1,17 (0,97-1,40)	0,10	81,0	0,00
China	4	537/439	1,32 (1,06-1,64)	0,01	86,5	0,00
Tailândia	1	91/86	0,76 (0,46-1,26)	> 0,05	-	-
Malásia	1	65/110	0,92 (0,57-1,49)	> 0,05	-	-
Caucasianos	2	255/352	0,94 (0,69-1,29)	0,69	0,0	0,89
América Latina	1	157/237	0,95 (0,72-1,27)	> 0,05	-	-
Total	9	1105/1223	1,07 (0,93-1,22)	0,36	71,4	0,00

IC, intervalo de confiança; *SLCO1B1*, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

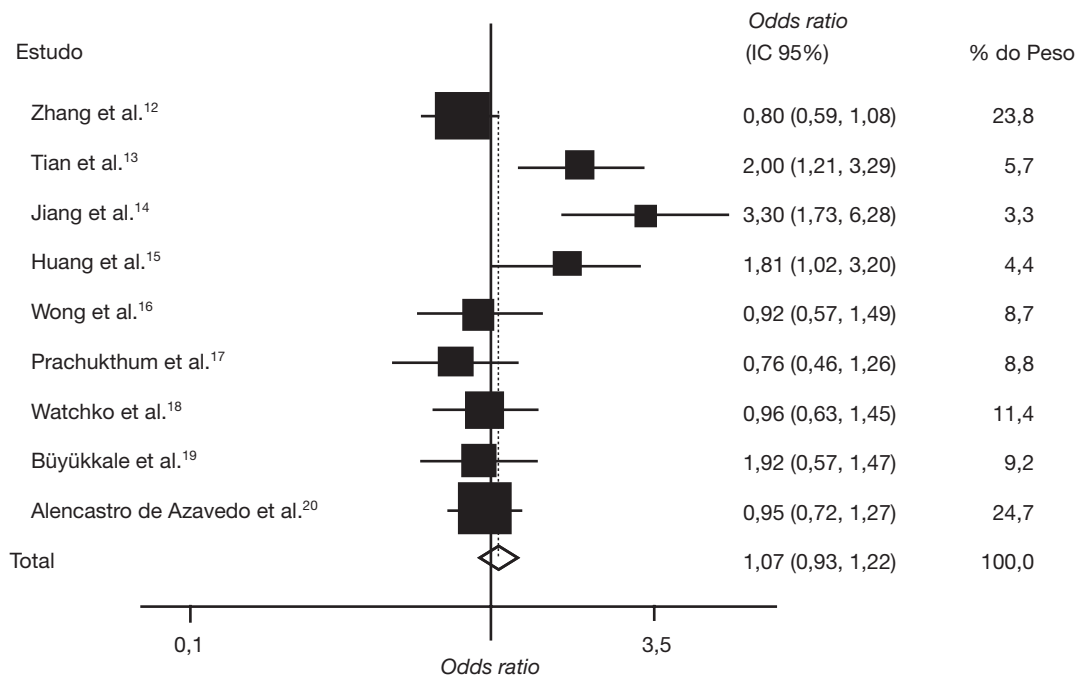


Figura 3 Metanálise de *SLCO1B1* 388 G>A em grupo hiperbilirrubinêmico neonatal e grupo controle (comparação do alelo A vs alelo G). IC, intervalo de confiança; *SLCO1B1*, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

no nucleotídeo 463 em lactentes hiperbilirrubinêmicos e controles (0,156 e 1,55, respectivamente), sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

O teste de Egger não forneceu evidências de assimetria nos gráficos de dispersão na comparação das mutações do *SLCO1B1* 388 G>A e 521 T>C e hiperbilirrubinemia neona-

tal. Dentre os estudos, três enfocaram a relação entre a mutação *SLCO1B1* 463 C>A e a hiperbilirrubinemia neonatal: dois deles não detectaram portadores da substituição de C para A, e um mostrou um aumento não significativo do risco de hiperbilirrubinemia neonatal. Não foi observada heterogeneidade significativa entre os estudos nas

Tabela 4 Frequências genotípicas do SLCO1B1 521 T>C em casos hiperbilirrubinêmicos neonatais e nos controles

Estudo	País de origem	Casos (n)			Controles (n)		
		T/T	T/C	C/C	T/T	T/C	C/C
Zhang et al. ¹²	China	185	34	1	147	50	3
Huang et al. ¹⁵	Taiwan	31	9	2	53	19	1
Wong et al. ¹⁶	Malásia	47	18	0	81	29	0
Watchko et al. ¹⁹	E.U.A.	58	69	26	135	117	46
Alencastro de Azevedo et al. ²⁰	Brasil	122	34	1	179	55	3

IC, intervalo de confiança; SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

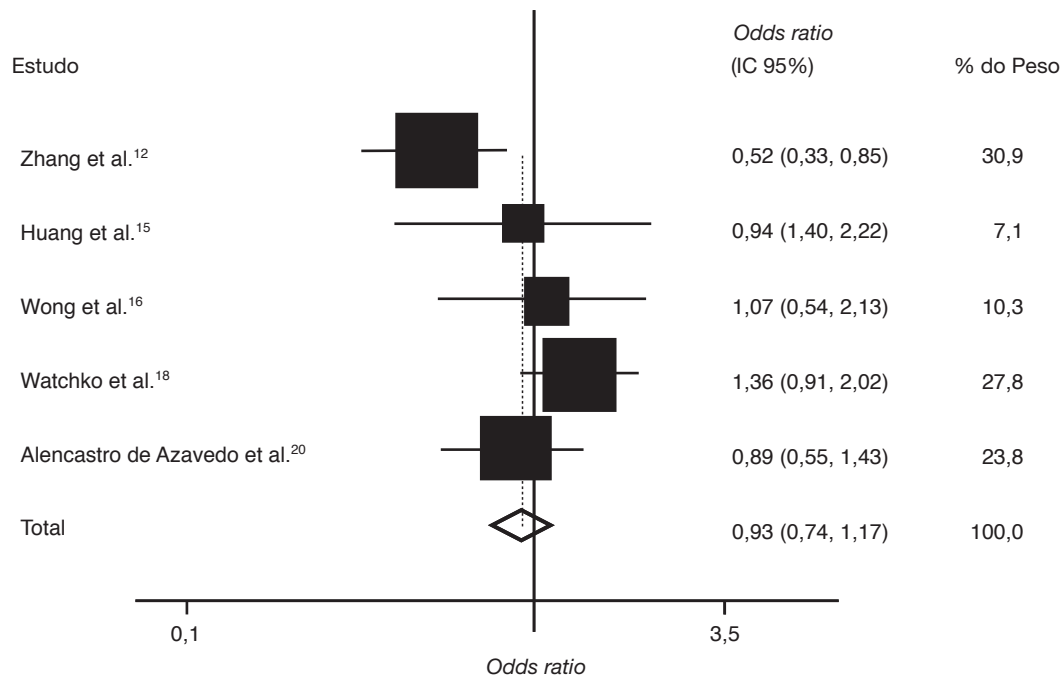


Figura 4 Metanálise de SLCO1B1 521 T>C em grupo hiperbilirrubinêmicos neonatal e grupo controle (comparação de C/C+C/T vs T/T). IC, intervalo de confiança; SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

análises. Portanto, acreditamos que os resultados de nossa metanálise são confiáveis.

Nos nove estudos incluídos, nos quais analisamos a associação entre a mutação SLCO1B1 388 G>A e hiperbilirrubinemia neonatal, somente três, realizados na China, mostraram uma relação positiva.¹³⁻¹⁵ Nos cinco estudos incluídos, que analisaram a associação entre a mutação SLCO1B1 521 T>C e hiperbilirrubinemia neonatal, somente um, da China, mostrou uma relação negativa.¹² Em outras raças/países, não encontramos diferença estatisticamente significativa. A genética das diferenças raciais poderia explicar a variabilidade de prevalência da hiperbilirrubinemia neonatal entre diferentes grupos étnicos.

Um estudo de expressão *in vitro* demonstrou que as variações de SLCO1B1 388 G>A se associam consistentemente com redução da atividade de transporte de SLCO1B1.²¹ As evidências sugerem que hiperbilirrubinemia transitória

ria pode ser causada por inibidores potentes de SLCO1B1, como o indinavir, o saquinavir, a ciclosporina A e a rifamicina.²² Após a administração de rifampicina (450 mg/dia) por cinco dias consecutivos, os níveis sanguíneos de bilirrubina aumentaram significativamente, e os níveis de bilirrubina indireta, direta e total aumentaram 24,9%, 31,5% e 26,8%, respectivamente.²³ Desse modo, a modulação da atividade de transporte de SLCO1B1 poderia alterar o transporte e subsequente eliminação da bilirrubina sanguínea. O haplotipo SLCO1B1*1B (C388 G-C521T) se associa a aumento da atividade de transporte de OATP1B1 *in vitro* em estudos realizados com bromossulfaleína e estrona-3-sulfato.^{21,24} SLCO1B1 pode ser alvo terapêutico útil para hiperbilirrubinemia neonatal, mas são necessários outros estudos para explorar essa hipótese e confirmar se alguns ativadores de SLCO1B1 poderiam melhorar a atividade de transporte do gene SLCO1B1, o que poderia aumentar a captação de bilir-

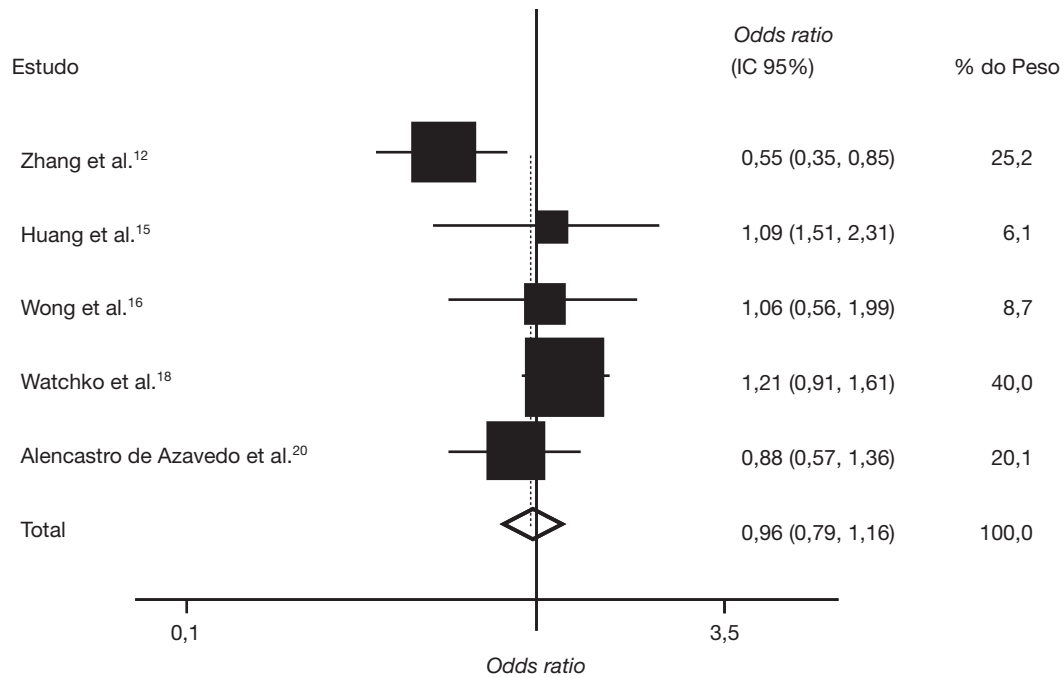


Figura 5 Metanálise de SLC01B1 521 T>C em grupo hiperbilirrubinêmicos neonatal e grupo controle (comparação do alelo T vs alelo C). IC, intervalo de confiança; SLC01B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

Tabela 5 Análise de subgrupos do SLC01B1 521 T>C em casos hiperbilirrubinêmicos neonatais e nos controles

Polimorfismo	No. de estudos	No. de casos/ controles	Odds ratio (IC 95%)	p	Heterogeneidade	
					I ² (%)	p
<i>C/C+C/T vs, T/T</i>						
Ásia	3	327/383	0,70 (0,49-1,00)	0,05	39,4	0,19
China	2	262/273	0,60 (0,40-0,92)	0,02	26,0	0,25
Malásia	1	65/110	1,07 (0,54-2,13)	> 0,05	-	-
Caucasianos	1	153/299	1,36(0,91-2,02)	> 0,05	-	-
América Latina	1	157/237	0,89(0,55-1,43)	> 0,05	-	-
Total	5	637/918	0,93 (0,74-1,17)	0,52	56,2	0,06
<i>Alelo C vs Alelo T</i>						
Ásia	3	327/383	0,74 (0,53-1,03)	0,07	50,4	0,13
China	2	262/273	0,65 (0,45-0,96)	0,03	58,3	0,12
Malaysia	1	65/110	1,06 (0,56-1,99)	> 0,05	-	-
Caucasianos	1	153/299	1,21 (0,91-1,61)	> 0,05	-	-
América Latina	1	157/237	0,88 (0,57-1,36)	> 0,05	-	-
Total	5	637/918	0,96 (0,79-1,16)	0,65	56,1	0,06

IC, intervalo de confiança; SLC01B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

rubina do sangue para a bile e diminuir os níveis sanguíneos de bilirrubina.

Além disso, também houve limitações neste estudo. Em primeiro lugar, os critérios diagnósticos para hiperbilirrubinemia neonatal não foram consistentes. Segundo, incluir esses estudos que tiveram uma população relativamente pequena de pacientes pode ter tido algum efeito sobre o poder estatístico de nossa análise. Por fim, vários outros fatores, como os ambientais, que não foram explicados nos

estudos incluídos, também podem ter contribuído para a hiperbilirrubinemia neonatal.

Conclusão

A presente revisão sistemática com metanálises mostra que a mutação 388 G>A do gene SLC01B1 é fator de risco para desenvolvimento de hiperbilirrubinemia neonatal em

Tabela 6 Frequências genotípicas de SLCO1B1 463 C>A em casos hiperbilirrubinêmicos neonatais e nos controles

Estudo	País de origem	Casos (n)			Controles (n)		
		C/C	C/A	A/A	C/C	C/A	A/A
Huang et al. ¹⁵	Taiwan	42	0	0	73	0	0
Prachukthum et al. ¹⁷	Tailândia	91	0	0	86	0	0
Watchko et al. ¹⁸	E.U.A.	122	30	1	223	65	9

SLCO1B1, membro 1B1 da família de transportadores de ânions orgânicos portadores de solutos.

recém-nascidos chineses, mas não em populações caucasianas, tailandesas, brasileiras ou malaias; a mutação SLCO1B1 521 T>C dá proteção contra hiperbilirrubinemia neonatal em recém-nascidos chineses, mas não nas populações caucasianas, tailandesas, brasileiras ou malaias. Mas outros fatores envolvidos em hiperbilirrubinemia neonatal causam um impacto na associação e são necessários outros estudos para avaliar os efeitos das variações genéticas depois do ajuste do efeito de outros fatores.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *Pediatr Rev.* 2011;32:341-9.
- Hameed NN, Na' Ma AM, Vilms R, Bhutani VK. Severe neonatal hyperbilirubinemia and adverse short-term consequences in Baghdad, Iraq. *Neonatology.* 2011;100:57-63.
- Subspecialty Group of Neonatology; Society of Pediatrics; Chinese Medical Association. Clinical characteristics of bilirubin encephalopathy in Chinese newborn infants - a national multicenter survey. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012;50:331-5.
- Maisels MJ. Risk assessment and follow-up are the keys to preventing severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr (Rio J).* 2011;87:275-6.
- Gamaleldin R, Iskander I, Seoud I, Aboraya H, Aravkin A, Sampson PD, et al. Risk factors for neurotoxicity in newborns with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2011;128:e925-31.
- Vitek L, Ostrow JD. Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects. *Curr Pharm Des.* 2009;15:2869-83.
- Long J, Zhang S, Fang X, Luo Y, Liu J. Neonatal hyperbilirubinemia and Gly71Arg mutation of UGT1A1 gene: a Chinese case-control study followed by systematic review of existing evidence. *Acta Paediatr.* 2011;100:966-71.
- Watchko JF, Lin Z. Exploring the genetic architecture of neonatal hyperbilirubinemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:169-75.
- Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem.* 2001;276:35669-75.
- Setia S, Villaveces A, Dhillon P, Mueller BA. Neonatal jaundice in Asian, white, and mixed-race infants. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:276-9.
- Chang PF, Lin YC, Liu K, Yeh SJ, Ni YH. Risk of hyperbilirubinemia in breast-fed infants. *J Pediatr.* 2011;159:561-5.
- Zhang HX, Zhao X, Yang Z, Peng CY, Long R, Li GN, et al. OATP 1B1 T521C/A388G is an important polymorphism gene related to neonatal hyperbilirubinemia. *Chin J Pediatr.* 2010;48:650-5.
- Tian GY, Xu FS, Zhu FX, Lan FX, Han Y. The association of mutations of UDP-glucuronosyl transferase 1A1 gene and organic anion transporter 2 gene with neonatal jaundice. *Chin J Neonatology.* 2007;22:193-6.
- Jiang M, Wang YJ, Luo J, Yang CY, Yang XF, Ma Y, et al. UGT1A1 and OATP2 gene mutations in neonates from northern China with hyperbilirubinemia. *Chin J Neonatology.* 2012;27:369-72.
- Huang MJ, Kua KE, Teng HC, Tang KS, Weng HW, Huang CS. Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res.* 2004;56:682-9.
- Wong FL, Boo NY, Ainoon O, Wang MK. Variants of organic anion transporter polypeptide 2 gene are not risk factors associated with severe neonatal hyperbilirubinemia. *Malays J Pathol.* 2009;31:99-104.
- Prachukthum S, Nunnarumit P, Pienvichit P, Chuansumrit A, Songdej D, Kajanachumpol S, et al. Genetic polymorphisms in Thai neonates with hyperbilirubinemia. *Acta Paediatr.* 2009;98:1106-10.
- Watchko JF, Lin Z, Clark RH, Kelleher AS, Walker MW, Spitzer AR. Complex multifactorial nature of significant hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatrics.* 2009;124:e868-77.
- Büyükkale G, Turker G, Kasap M, Akpınar G, Arsoy E, Günlemez A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and organic anion transporting polypeptide-2 gene mutations. *Am J Perinatol.* 2011;28:619-26.
- Alencastro de Azevedo L, Reverbel da Silveira T, Carvalho CG, Martins de Castro S, Giugliani R, Matte U. UGT1A1, SLCO1B1, and SLCO1B3 polymorphisms vs. neonatal hyperbilirubinemia: is there an association? *Pediatr Res.* 2012;72:169-73.
- Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of SLCO1B1 (OATP-C) variants, SLCO1B1*5, SLCO1B1*15 and SLCO1B1*15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15:513-22.
- Campbell SD, de Moraes SM, Xu JJ. Inhibition of human organic anion transporting polypeptide OATP 1B1 as a mechanism of drug-induced hyperbilirubinemia. *Chem Biol Interact.* 2004;150:179-87.
- Zhang W, He YJ, Gan Z, Fan L, Li Q, Wang A, et al. OATP1B1 polymorphism is a major determinant of serum bilirubin level but not associated with rifampicin-mediated bilirubin elevation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:1240-4.
- Michalski C, Cui Y, Nies AT, Nuessler AK, Neuhaus P, Zanger UM, et al. A naturally occurring mutation in the SLC21A6 gene causing impaired membrane localization of the hepatocyte uptake transporter. *J Biol Chem.* 2002;277:43058-63.