

Aplicação da farmacogenómica na prática médica: exemplo do HLA-B*5701 e reacção de hipersensibilidade ao abacavir

*Pharmacogenomics in clinical practice: example of HLA-B*5701 and abacavir hypersensitivity reaction*

Daniela Mendes, Teresa Vaio, Margarida Mota, Olga Gonçalves, João Valente

Resumo

Farmacogenómica é o estudo de variações de características de ácido desoxirribonucleico (ADN) e ácido ribonucleico (ARN) relacionadas com resposta a fármacos, sendo considerada central para o desenvolvimento de estratégias de Medicina personalizada. As reacções adversas a fármacos aumentam a morbilidade, mortalidade e os custos associados aos cuidados de saúde. A Farmacogenómica tem o potencial de reduzir as reacções adversas a fármacos. Na infecção pelo VIH há maior incidência de reacções de hipersensibilidade. O abacavir é um nucleósido inibidor da transcriptase reversa utilizado no tratamento da infecção VIH mas apresenta reacção de hipersensibilidade em 5 a 8% dos doentes. Verificou-se associação do HLA-B*5701 com a reacção de hipersensibilidade ao abacavir, sendo que a determinação do HLA-B*5701 pode reduzir a incidência desta reacção de hipersensibilidade.

Palavras-chave: Farmacogenómica, HLA-B*5701, Abacavir.

Abstract

*Pharmacogenomics is the study of variation in the characteristics of nucleic acids relating with response to drugs. It is considered crucial to the development of individualized Medicine. Adverse reactions to drugs increase morbidity, mortality and healthcare costs. Pharmacogenomics holds the potential to reduce drugs adverse reactions. HIV infected patients have a higher incidence of hypersensitivity reactions. Abacavir is a reverse transcriptase nucleoside inhibitor used in the treatment of HIV infection, but causes hypersensitivity reactions in 5 to 8% of the patients. There has been a link of HLA-B*5701 with abacavir hypersensitivity reaction and the analysis of HLA-B*5701 may reduce the incidence of this hypersensitivity reaction.*

*Key words: pharmacogenomics, HLA-B*5701, Abacavir.*

FARMACOGENÓMICA

Farmacogenómica é definida como “o estudo de variações de características de ADN e ARN relacionadas com resposta a fármacos” e é considerada central para o desenvolvimento de estratégias de Medicina personalizada através do aumento do conhecimento, a nível molecular, da doença e da resposta ao tratamento.¹

Os avanços recentes nas tecnologias genómicas estão a aumentar o conhecimento sobre a variabilidade do genoma humano, incluindo variabilidade a nível nucleotídico (polimorfismos de um nucleótido – SNPs; inserções e deleções maiores; duplicações

– variação no número de cópias – CNVs). Os polimorfismos na sequência de ADN podem afectar a susceptibilidade a doenças, as manifestações patológicas e a resposta à terapêutica. Todavia a transposição desta informação para a prática clínica continua um desafio.¹

A genética pode afectar vários aspectos da terapêutica, nomeadamente, farmacocinética (disponibilidade do fármaco), farmacodinâmica (eficácia) e efeitos adversos (podem ou não estar relacionados com a dose).¹

REACÇÕES ADVERSAS

As reacções adversas a fármacos aumentam a morbilidade, mortalidade e os custos associados aos cuidados de saúde.

Uma meta-análise estimou que anualmente mais de 2 milhões de doentes hospitalizados desenvolvem reacções adversas a fármacos e que estas, em 1994, estavam entre a 4ª e a 6ª causas de morte nos Estados Unidos da América.²

Serviço de Medicina Interna
Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE
Recebido para publicação a 03.03.10
Aceite para publicação a 28.12.11

Calcula-se que os custos hospitalares directamente atribuíveis a reacções adversas atinjam os 1.56 a 4 milhares de milhões de dólares anualmente nos Estados Unidos.^{3,4}

Segundo a definição da Organização Mundial de Saúde, reacção adversa a um fármaco é qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas.⁵

Uma causa possível para uma reacção adversa a um fármaco é a variação genética na metabolização individual do fármaco.⁶

Um benefício da farmacogenómica é o potencial para reduzir as reacções adversas a fármacos através da modificação da dose ou do fármaco utilizado em indivíduos com menor capacidade para o metabolizar, por variação genética das enzimas envolvidas nesse metabolismo, ou pelo desenvolvimento de fármacos que evitem vias metabólicas com variabilidade genética adversa.⁶

INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (VIH)

A desregulação imune associada à infecção pelo VIH tem várias consequências, incluindo maior incidência de doença cutânea e reacções de hipersensibilidade a fármacos (foi descrito que ocorrem com uma frequência 100 vezes maior em indivíduos infectados pelo VIH).⁷

As reacções de hipersensibilidade nos indivíduos infectados pelo VIH são clinicamente similares às que ocorrem em pessoas não infectadas, sendo geralmente caracterizadas por uma combinação de febre, eritema e envolvimento de órgãos internos no espaço de 6 semanas após o início do fármaco e podem estar associadas a significativa morbidade e mortalidade.^{8,9} A fisiopatologia das reacções de hipersensibilidade é provavelmente multifactorial, envolvendo factores do hospedeiro, virais, imunológicos e metabólicos.⁸

TERAPÊUTICA ANTI-RETROVÍRICA DE ALTA POTÊNCIA (HAART)

Actualmente o tratamento anti-retrovírico recomendado é um regime combinado. O tratamento inicial em doentes que vão iniciar terapêutica pela primeira vez deve incluir dois inibidores nucleosídeos/nucleotídeos da transcriptase reversa (NRTIs) e um inibidor

não-nucleosídeo da transcriptase reversa (NNRTIs) ou um inibidor da protease do VIH.^{10,11}

A classe dos NRTIs impede a replicação vírica por inibição competitiva da ADN polimerase dependente do ARN vírica (transcriptase reversa). Os NNRTIs ligam-se directamente à transcriptase reversa inactivando-a. Os inibidores da protease impedem a clivagem da proteína Gag e dos precursores proteicos Gal-Pol, impossibilitando a replicação vírica num estadio mais tardio do ciclo de replicação.¹⁰

ABACAVIR E FARMACOGENÓMICA

O abacavir é um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase inversa, disponível numa formulação de toma única diária, eficaz, com poucas interacções medicamentosas e um perfil de toxicidade a longo prazo favorável. O efeito adverso mais importante, que limita o seu uso e exige uma vigilância clínica apertada, é uma reacção de hipersensibilidade mediada imunologicamente que ocorre em 5 a 8% dos pacientes durante as primeiras 6 semanas de tratamento.^{12,13} Os sintomas da reacção de hipersensibilidade incluem febre, eritema, sintomas constitucionais, gastro-intestinais e respiratórios, que se tornam mais graves com a continuação do tratamento. É necessária a suspensão imediata e permanente do fármaco, o que leva a uma rápida resolução dos sintomas em 48-72 horas, embora o desaparecimento do eritema possa demorar mais tempo. Está contraindicada nova exposição ao fármaco, uma vez que tal pode originar uma reacção mais rápida, grave e potencialmente fatal.¹²⁻¹⁵

Por vezes é difícil distinguir a reacção de hipersensibilidade ao abacavir de doenças víricas sistémicas ou reacções adversas a outros fármacos (anti-retrovíricos ou antibióticos administrados simultaneamente).^{10,14}

Em 2002, dois grupos independentes, publicaram resultados que apontavam para uma associação estatisticamente significativa entre o HLA-B*5701 (um marcador do complexo de histocompatibilidade *major* – MHC) e a reacção de hipersensibilidade ao abacavir.^{16,17}

Posteriormente, foram comunicados resultados de estudos prospectivos nos quais a determinação do HLA-B*5701 e a evicção de abacavir em doentes que fossem positivos para este alelo reduziu a incidência de reacções de hipersensibilidade ao abacavir.¹⁸⁻²⁰

Durante esse período, foi desenvolvido um teste cutâneo ao abacavir (*abacavir skin patch testing*),

utilizado como ferramenta de investigação, para a identificação de doentes que apresentam hipersensibilidade ao abacavir. Um penso com abacavir é aplicado nas costas ou braço de doentes que tenham suspeita clínica de hipersensibilidade ao abacavir, sendo removido após 24 horas. Uma reacção cutânea positiva (eritema, induração e prurido) no local de aplicação do penso é similar aos sintomas cutâneos da reacção de hipersensibilidade ao abacavir, sendo compatível com uma reacção mediada imunologicamente, e está fortemente correlacionado com o diagnóstico clínico de hipersensibilidade ao abacavir e com a presença do alelo HLA-B*5701.^{14,15}

Em 2006, foram iniciados dois estudos clínicos para investigar o valor preditivo do HLA-B*5701: o *PREDICT-1* e o *SHAPE*.

O *PREDICT-1* foi um estudo prospectivo que avaliou a utilidade clínica da determinação do HLA-B*5701 na incidência da reacção de hipersensibilidade ao abacavir em mais de 1.900 doentes infectados pelo VIH que nunca tinham efectuado abacavir. Os resultados revelaram que a determinação do HLA-B*5701 pode reduzir a incidência da reacção de hipersensibilidade. A exclusão dos doentes HLA-B*5701-positivos do tratamento com abacavir eliminou as reacções de hipersensibilidade ao abacavir mediadas imunologicamente, confirmadas pelo teste cutâneo, e reduziu significativamente a taxa de diagnóstico clínico de reacções de hipersensibilidade. A determinação do HLA-B*5701 permitiu estabelecer um grupo de alto risco de reacção de hipersensibilidade (no caso da população em estudo 6% de portadores do HLA-B*5701).^{12,14}

O *SHAPE* foi um estudo caso-controlo retrospectivo que investigou se a relação HLA-B*5701 com a reacção de hipersensibilidade ao abacavir poderia ser generalizado a populações não caucasianas. Os resultados suportam a hipótese de que existe uma relação do HLA-B*5701 com a reacção de hipersensibilidade ao abacavir também em populações não caucasianas.^{21,14}

Como corolário destes, e de outros estudos, as últimas orientações terapêuticas europeias e norte-americanas para o tratamento da infecção VIH recomendam a pesquisa do HLA-B*5701 antes de iniciar tratamento com um regime que inclua abacavir.^{22,23}

De referir que não há garantia a 100% que doentes HLA-B*5701 negativos não desenvolvam reacção de hipersensibilidade ao abacavir.

CONCLUSÃO

Embora haja um conjunto crescente de dados e linhas de investigação relativamente ao tema farmacogenómica e terapêutica anti-retrovírica, existem numerosas barreiras à aplicação directa deste conhecimento, que proporcionaria terapia individualizada aos doentes infectados com o VIH.⁹

O uso da detecção do HLA-B*5701 para a determinação, pré-tratamento, de doentes com alto risco de desenvolver reacção de hipersensibilidade ao abacavir será um importante precedente na transição da Medicina individualizada para a prática clínica e no uso de testes genéticos para aumentar a segurança de fármacos.^{8,14}

Hoje em dia, existe uma obrigatoriedade moral e ética para realizar os testes de detecção do HLA-B*5701 na prática clínica, por forma a evitar as reacções de sensibilidade ao abacavir. Actualmente, conforme solicitado pelas autoridades europeias e americanas (*EMA* e *FDA*), já está incorporado na informação legal (Resumo das Características do Medicamento – RCM) dos medicamentos que contêm abacavir, a recomendação de se utilizarem os testes de detecção do HLA-B*5701 na prática clínica, como ferramenta para otimizar a terapêutica.^{24,25} ■

Bibliografia

- Bhathena A, Spear BB. Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. *Curr Opin Pharmacol*. 2008;8:639-646.
- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-1205.
- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*. 1997;277:307-311.
- Classen DC, Pestonik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277:301-306.
- WHO. The importance of pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products, WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. WHO, 2002. (Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>)
- Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001;286:2270-2279.
- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med*. 1993;23:1670-1674.
- Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:324-330.
- Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics and the potential for the individualization of antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21:16-24.
- Gatanaga H, Honda H, Oka S. Pharmacogenetic information derived from analysis of HLA alleles. *Pharmacogenomics*. 2008;9:207-214.
- Cressey TR, Lallemand M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. *Infect Genet Evol*.

2007;7:333-342.

12. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. 2008;358:568-579.

13. Davis CM, Shearer WT. Diagnosis and management of HIV drug hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:826-832.

14. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J*. 2008;8:1-10.

15. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother*. 2008;42: 387-396.

16. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359:1121-1122.

17. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7 and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-732.

18. Rauch A, Nolan D, Martin A, McKinnon E, Almeida C, Mallal S. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort. *Clin Infect Dis*. 2006;43:99-102.

19. Reeves I, Churchill D, Fisher M. Screening for HLA-B*5701 reduces the frequency of abacavir hypersensitivity reactions. *Antivir Ther*. 2006;11:L11.

20. Zucman D, de Truchis P, Majerholc C, Stegman S, Caillat-Zucman S. Prospective screening for human leukocyte antigen-B *5701 avoids abacavir hypersensitivity reaction in the ethnically mixed French HIV population. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:1-3.

21. Saag M, Balu R, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B et al. High sensitivity of HLA-B*5701 in whites and blacks in immunologically-confirmed cases of hypersensitivity (ABC HSR). *Clin Infect Dis*. 2008;46:1111-1118.

22. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. Version 2, December 2007. (Disponível em [http://www.eacs.eu/guide/index .htm](http://www.eacs.eu/guide/index.htm))

23. Panel on antiretroviral guidelines for adult and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adult and adolescents. Department of health and human services. January 10, 2011;1-166. (Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>)

24. RCM Ziagen®. (Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000252/WC500050343.PDF)

25. Wang L, McLeod H, Weinshilboum. Genomics and drug response. *N Engl J Med*. 2011;364:1144-1153.