

CURSO DE FARMÁCIA

**VARIANTES GENÉTICAS DO CITOCROMO P450 2B6 ASSOCIADOS COM
OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE EFAVIRENZ E RESPOSTA
NEUROTOXICOLÓGICA EM INFECTADOS POR HIV**

Rafaela dos Santos Borges

Santa Cruz do Sul

2016

Rafaela dos Santos Borges

**VARIANTES GENÉTICAS DO CITOCROMO P450 2B6 ASSOCIADOS COM
OS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE EFAVIRENZ E RESPOSTA
NEUROTOXICOLÓGICA EM INFECTADOS POR HIV**

Trabalho apresentado na disciplina de Trabalho de Curso II do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Jane Dagmar Pollo Renner

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Lia Possuelo

Colaboradora: Prof^a. Dr^a. Luciana Nunes

Santa Cruz do Sul

2016

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
REFERÊNCIAS	7

RESUMO

A descoberta em 1981, a AIDS é considerada uma epidemia mundial que acomete 20% da população. Seu tratamento inicial consiste na combinação de, pelo menos, três medicamentos, entre eles o Efavirenz. Este medicamento é um antirretroviral não-nucleosídeo da transcriptase. É metabolizado pelo citocromo P450 2B6 e está passível à ocorrência de efeitos adversos. A CYP 2B6 é um gene geneticamente polimórfico e está envolvido na biotransformação de muitas drogas por meio da oxidação. Existe uma associação entre os alelos 516G>T e 983T>C com a concentração plasmática de Efavirenz e a ocorrência de efeitos adversos, como a insônia e a sonolência. O objetivo deste estudo foi investigar o papel dos polimorfismos no gene CYP2B6 no tratamento inicial com o antirretroviral Efavirenz e o tipo de resposta neurotóxica em indivíduos portadores do HIV no interior do Rio Grande do Sul. Os dados epidemiológicos dos pacientes foram coletados através de questionários e análise de prontuários e os polimorfismos nos genes 516G>T e 983T>C do gene CYP2B6 foi analisado pela técnica de PCR e confirmado por sequenciamento. Observou-se uma frequência maior de casos de HIV entre as mulheres (61,5%), em indivíduos de etnia branca (100%) e com a idade média de 48,77 ($\pm 9,6$). É possível constatar maior número de casos em indivíduos com renda entre 1 e 5 salários mínimos (69,2 %) e ensino fundamental incompleto (53,8 %). No que se refere aos efeitos colaterais proveniente do uso do antirretroviral EFV, 7,7% apresentaram insônia e 15,4% sonolência. A Carga Viral diminuiu consideravelmente do início do tratamento em comparação quando completados seis meses. Não foi possível analisar a relação dos polimorfismos 516G>T e 983T>C do gene *CYP2B6* com a ocorrência de efeitos adversos. Conclui-se que na região estudada houve maior frequência de casos de HIV entre as mulheres, idade acima de 45 anos, com baixa renda e ensino fundamental incompleto. Os efeitos colaterais provenientes do uso do antirretroviral EFV foram insônia e sonolência. Não foi possível analisar a relação dos polimorfismos 516G>T e 983T>C do gene *CYP2B6* com a ocorrência de efeitos adversos.

Palavras-chave: Efavirenz; CYP2B6; polimorfismo; HIV.

1 INTRODUÇÃO

Descoberta em 1981, a AIDS é considerada a 5ª principal causa de morte de mulheres entre 15 e 49 anos no mundo. Trata-se de uma imunodeficiência severa que propicia o desenvolvimento de infecções oportunistas podendo levar à morte (CUNICO; GOMES; VELLASCO JUNIOR, 2008; UNAIDS, 2013).

No Brasil, estima-se que 734 mil pessoas sejam portadoras do vírus, de acordo com um estudo realizado pelo Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais, em 2014. No entanto, apenas 80% conhecem seu diagnóstico. No Rio Grande do Sul, foram identificados 1072 casos de AIDS em 2014 (BRASIL, 2014; BRASIL 2015).

Para o tratamento da infecção por HIV são utilizadas várias drogas antirretrovirais pertencentes a diferentes classes de medicamentos que tem por objetivo afetar as principais etapas do ciclo de replicação do vírus (LEAL, et al., 2013). Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa provocam a inibição alostérica da função enzimática. Essa classe tem como representante o medicamento Efavirenz, que compõe o primeiro esquema para o tratamento contra o vírus HIV (CLERCQ, 2002; SILVA, 2010).

O Efavirenz é metabolizado pelo citocromo P450 2B6, uma enzima susceptível geneticamente a polimorfismos (HAAS, 2004). A CYP2B6 é responsável por 77-92% da depuração do Efavirenz (PAVLOS; PHILLIPS, 2012). Este gene em si mostrado polimórfico em populações de raça negra. É evidente uma associação entre o alelo 516G>T no éxon 4 com a concentração plasmática, bem como o alelo 983T>C no éxon 7 que também apresenta relação com altas concentrações plasmáticas de Efavirenz (KLEIN; et al, 2005; ROTGER; LUBOMIROV; NOVOA, 2006).

Pacientes que apresentam uma elevada concentração de Efavirenz no plasma apresentam maior predisposição ao desenvolvimento de efeitos indesejados no SNC, resultando na interrupção do tratamento, considerado como um problema grave de saúde pública (DEEKS, 2003; ZANGER; KLEIN, 2013).

O intuito deste estudo é investigar o papel dos polimorfismos no gene CYP2B6 no tratamento inicial com o antirretroviral Efavirenz, e relacionar o

nível plasmático e o tipo de resposta neurotóxicológica em indivíduos portadores do HIV no interior do Rio Grande do Sul.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.; LICHMAN, A.; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. 6ª edição. Rio de Janeiro, 2008.
- ALVAREZ, M. et al. Improving Clinical Laboratory Efficiency: Introduction of Systems for the Diagnosis and Monitoring of HIV Infection. *The Open Virology Journal*, v. 6, p.135-143, 2012.
- BELASIO, E. F. et al. HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annalidel l'Istituto Superiore di Sanità*, v. 46, n. 1, p. 5-14, 2010.
- BRASIL – Ministério da Saúde: Boletim Epidemiológico HIV/AIDS. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatitess Virais. Ano III, n. 1, 2014.
- BRASIL - Ministério da Saúde: *Departamento de informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS*. Rio Grande do Sul, 2012. Disponível em: <<http://www2.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/rs.def>>. Acesso em: 12 set. 2015.
- BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE: MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV. Brasília – DF, 2013c.
- BRASIL – Ministério da Saúde: MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO PARA A INFECÇÃO PELO HIV. Brasília – DF, 2013d
- BRASIL – Ministério da Saúde: Protocolo Clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, AIDS e Hepatitess Virais, 2013a.
- BRASIL - Ministério da Saúde: *Recomendações para a Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/AIDS*. Brasília – DF, 2013b.
- BRET, J.; et al. Immunology and the REACH study: HIV immunology and preliminary findings. *Journal of adolescent health*, vol. 29, p. 39-48, 2001.
- BRITO, A. M. et al. Tendência da transmissão vertical de AIDS após terapia antirretroviral no Brasil. *Revista de SaúdePública*, v. 40, p. 18-22, 2006.
- BUTTÒ, S.; et al. Laboratory diagnostics for HIV infection. *Ann Ist Super Sanità*. V. 46, n. 1, p. 24-26, 2010.
- CLERCQ, E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *BiochimicaetBiophysica Acta*, v. 1587, p. 258-275, 2002.
- CRESSEY, T. R.; LALLEMANT, M. Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: An update. *Infection, Genetics and Evolution*, v. 7, p. 333–342, 2007.

CUNICO, W.; GOMES, C.; VELLASCO, W. Hiv – Recentes avanços na pesquisa de Fármacos. *Revista Química Nova*, v. 13, n. 8, p. 2111-2117, 2008.

DEEKS, S. Treatment of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 infection. *The Lancet*, v. 362, 2003.

EVANS, W. E.; MCLEOLD, H. L. Pharmacogenomics - Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New England Journal of Medicine*, v. 348, n. 6, p. 538-548, 2003.

GATANAGA, H.; et al. Successful Efavirenz Dose Reduction in HIV Type 1 – Infected Individuals with Cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clinical Infectious Diseases*, v. 45, n. 12, p. 1230-7, 2007.

HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica. McGraw Hill, 11^a ed. 2006.

HAAS, D. W.; et al. Pharmacogenetics of Efavirenz and central nervous system side effects: Na adult AIDS trials group study. *AIDS*, v. 18, p. 2391-2400, 2004.

HERMANN, F. G.; et al. Mutations in gp120 contribute to the resistance human immunodeficiency virus type 1 to membrane – Anchored C-peptide MAC46. *Journal of virology*, v. 83, n. 10, p. 4844-4853, May 2009.

KLEIN, K.; et al. Genetic variability of CYP2B6 in population of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with Efavirenz. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 15, p. 861-873, 2005.

KWARA, A.; et al. CYP2B6 (c.516G>T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 67, n. 4, p. 427-436, 2009.

LEAL, P. H. et al. Discovering human immunodeficiency virus mutational pathways using temporal Bayesian networks. *Artificial Intelligence in Medicine*, v. 57, p. 185-195, 2013.

LUZEN, J. V.; HOFFMANN, C. Virological rebound and its consequences during treatment interruption. *Current Opinion HIV and AIDS*, v. 2, p. 1-5, 2007.

MEHLOTRA, R.; ZIATS, N.; ZIMMERMAN, Prevalence of CYP2B6 alleles in malaria-endemic populations of West Africa and Papua New Guinea. *Eur J ClinPharmacol*, vol. 62, n. 4, p. 267-275, 2006.

MOHRI, H.; et al. Increased Turnover of T Lymphocytes in HIV-1 infection and Its Reduction by Antiretroviral Therapy. *The Journal of Experimental Medicine*, vol. 194, n. 9, p. 1277-1287, 2001.

OLUKA, M.; et al. Cytochrome P450 2B6 genetic variants are associated with plasma nevirapine levels and clinical response in HIV-1 infected Kenyan

women: a prospective cohort study. *Aids and research and therapy*, vol. 12, n. 10, 2015.

OSPINA, S. Diagnóstico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Infection*, v. 10, n. 4, p. 273-278, 2006.

NGAIMISI, E.; *et al.* Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for Efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: A parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations. *Plos One*, v. 8, n. 7, 2013.

PAVLOS, R.; PHILLIPS, E. J. Individualization of antiretroviral therapy *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, v. 5, p. 1-17, 2012.

PIROHAMED, M.; BACK, D. J. The pharmacogenomics of HIV Therapy. *The Pharmacogenomics Journal*, *The Pharmacogenomics Journal*, v. 1, P. 243-253, 2001.

RAWSON, J.; *et al.* HIV-1 and HIV-2 exhibit similar mutation frequencies and spectra in the absence of G-to-A hypermutation. *Retrovirology*, 2015.

REEVES, J. D.; *et al.* Impact of mutations in the coreceptor binding site on Human immunodeficiency virus type 1 fusion infection, and entry inhibitor sensitivity. *Journal of virology*, v. 78, n. 10, p. 5476-5485, may 2004.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D.; *Imunologia*. 6ª edição. São Paulo, 2003.

ROSSI, S. M. G. *et al.* Impacto da terapia antirretroviral conforme diferentes consensos de tratamento da AIDS no Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 32, n. 2, p. 117-123, 2012.

ROTGER, M.; LUBOMIROV, R.; NOVOA, S. R. Farmacogenética del tratamiento antirretroviral. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, v. 24, n. 2, p. 13-18, 2006.

SARFO, F.; *et al.* Pharmacogenetic associations with plasma Efavirenz concentration and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *J. Antimicrob Chemother*, v. 69, p. 491-499, 2014.

SILVA, P. FARMACOLOGIA. 8 ed – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SIMON, V.; HO, D.; KARIM, Q. A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*; V. 368: p. 489-504, 2006.

SOUZA, M. V. N.; ALMEIDA, M. V. Drogas anti-VHI: Passado, presente e perspectivas futuras. *Quim. Nova*, v. 26, n. 3, p. 366-372, 2003.

UNAIDS (Joint United Nations Program on HIV/AIDS) - *Report on the global AIDS epidemic*, 2012.

UNAIDS (Joint United Nations Program on HIV/AIDS) - *Report on the global AIDS epidemic*, 2013.

WARD, B. A. et al. The Cytochrome *P450 2B6* (*CYP2B6*) Is the Main Catalyst of Efavirenz Primary and Secondary Metabolism: Implication for HIV/AIDS Therapy and Utility of Efavirenz as a Substrate Marker of *CYP2B6* Catalytic Activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 306, n. 1, p. 287-300, 2003.

WEBER, A.; *etal.* Increased prevalence of functional minor allele variants of drug metabolizing *CYP2B6* and *CYP2D6* genes in Roma population samples. *Pharmacological Reports*, v. 67, p. 460-464, 2015.ÃO

WYEN, C.; et al. Impact of *CYP2B6* 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J. Antimicrob Chemother*, v. 61, n. 4, p. 914-918, 2008.

ZANGER, U. M. et al. Polymorphic *CYP2B6*: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics*, v. 8, n. 7, p. 743–759, 2007.

ZANGER, U. M.; KLEIN, K. Pharmacogenetics of cytochrome *P450 2B6* (*CYP2B6*): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. *Pharmacogenetics and Genomics*, v. 4, n. 24, p. 1-12, 2013.