

HIPERSENSIBILIDADE À VARFARINA

Que abordagem?

Ana Furtado LIMA, José REIS, Fátima SERRANO, Augusta BORGES

RESUMO

Os autores descrevem um caso clínico de hipersensibilidade à varfarina traduzido por uma elevação acentuada do INR, aquando da introdução do fármaco em doente com antecedentes tromboembólicos. Da pesquisa de polimorfismos para os genes VKORC1 e CYP2C9, utilizando técnicas de amplificação por PCR e hibridização reversa, apurou-se heterozigotia para -1639G>A (gene VKORC1) e homozigotia para 1075A>C (genótipo CYP2C9*3/*3). Os autores fazem uma revisão da farmacodinâmica da varfarina e da sua acção sobre a vitamina K, sugerindo-se indicações para a investigação de algumas variações genéticas, no sentido de obviar potenciais complicações associadas ao fármaco.

SUMMARY

WARFARIN HIPERSENSITIVITY

How to Deal with it?

The authors report a clinical case of warfarin hypersensitivity noticed when a patient, with thromboembolic risk, was submitted to warfarin. She was found to be heterozygotic to -1639G>A (gene VKORC1) and homozygotic to 1075A>C (genotype CYP2C9*3/*3). In this article the warfarin pharmacodynamics and its role over Vitamin K is revisited. It includes some suggested indications for investigating genetic polymorphisms, in order to avoid complications associated with warfarin.

A.F.L., J.R., F.S., A.B.: Serviço de Medicina Materno-Fetal. Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Lisboa

© 2010 CELOM

INTRODUÇÃO

A Varfarina é um fármaco universalmente difundido e muito prescrito, porém, ocasiona diferentes respostas individuais. Este fármaco tem uma janela terapêutica estreita e acarreta um elevado risco de possíveis complicações, quer hemorrágicas quer trombóticas¹.

O metabolismo e a acção anticoagulante da varfarina são modulados por vários genes. Os factores ambientais e constitucionais, os polimorfismos genéticos do Cit P450 (CYP2C9) e da subunidade do complexo da Vit K Epóxido reductase (VKORC1) são responsáveis por aproximadamente 60% da variabilidade interindividual¹⁻³.

O caso clínico apresentado, ilustra uma situação de hipersensibilidade à varfarina e realça o papel da farmacogenómica nas decisões da prática clínica diária.

Varfarina e a sua acção

Alguns factores de coagulação necessitam de Vit K para exercerem a sua actividade biológica, nomeadamente os factores II, VII, IX e X. As Proteínas anticoagulantes C e S são também dependentes da Vit K para a sua produção.

A Vitamina K é lipossolúvel, absorvida a nível do intestino delgado, sendo ainda sintetizada pela flora bacteriana endógena do intestino delgado e cólon. Depois de absorvida é convertida em epóxido activo que serve de co-factor para a produção de proteínas do denominado complexo da protrombina (II; VII; IX; X) (Figura 1).

De entre as causas de défice de Vit K destacam-se a ingestão inadequada, a má absorção intestinal e a perda de capacidade de armazenamento hepático, disso exemplo, a doença hepatocelular. Um indivíduo normal tem um armazenamento de Vit K para 30 dias. A administração parentérica de Vit K (10 mg) repõe os níveis hepáticos da mesma e permite a produção dos factores do complexo de protrombina em 8-10 h.

A vitamina K é reciclada pela enzima Epóxido reductase (VKORC1) no retículo endoplasmático sendo metaboli-

zada, no fígado, via hidroxilação, pelo Cit P450, subfamília IIC, polipeptido 9 (CYP2C9).

A Varfarina inibe a subunidade C1 de complexo enzimático da Epóxido Redutase da Vit K (VKORC1), reduzindo, desta forma, a regeneração da Vit K epóxido e indirectamente diminuindo a produção dos factores II, VII, IX e X. A dose de Varfarina necessária para inibir a regeneração de Vit K é influenciada pela quantidade de Vit K armazenada, pela função hepática, patologias coexistentes, medicação concomitante (metabolizada também pelo Citocromo P 450), mutações no gene do Citocromo P 450, como variantes alélicas de CYP2C9 e polimorfismos genéticos da subunidade do complexo Vit K Epóxido Reductase VKORC1.

O efeito anticoagulante ocorre em 24 h após a administração do fármaco, contudo o pico do efeito anticoagulante é atingido em 72 a 96 h. A duração de acção de uma única dose de varfarina é de dois a cinco dias.

A forma genética usual de CYP2C9 com a actividade catalítica enzimática é CYP2C9*1. Existem estudos que indicam que as variações genéticas CYP2C9*2 e CYP2C9*3 levam a uma metabolização de varfarina mais lenta relativamente à variante CYP2C9*1. Essa metabolização mais lenta implica uma maior sensibilidade ao fármaco. Num estudo efectuado a uma população de 2775 pacientes (99% caucasianos) verificou-se que aproximadamente 11% da mesma era portadora de CYP2C9*2 e cerca de 7% portadora da variação CYP2C9*3⁷.

VKORC1 é o complexo enzimático que permite à varfarina exercer o seu efeito anticoagulante impedindo a regeneração da Vitamina K^{1,4}. Existem diferentes haplotipos de VKORC1 descritos que apresentam sensibilidades distintas à varfarina e determinam necessidades de controlo adequadas². Por exemplo, o haplotipo A da VKORC1 justifica em 21-25% a dose requerida de varfarina e a inclusão de alguns genótipos de CYP2C9 reduzem a quantidade de varfarina requerida até 31%, em caucasianos. A inclusão de aspectos não genéticos, mas constitucionais e ambientais, como a idade, o peso ou outros fármacos, juntamente com a informação genética, permitem prever quase 60% da dose ideal de varfarina, sendo que ainda restam 40% de variabilidade interindividual por explicar³ (Figura 2).

CASO CLÍNICO

BAS, 49 anos de idade, caucasiana. Costureira.

Dos antecedentes pessoais destaca-se safenectomia do membro inferior esquerdo

Microssoma Hepático

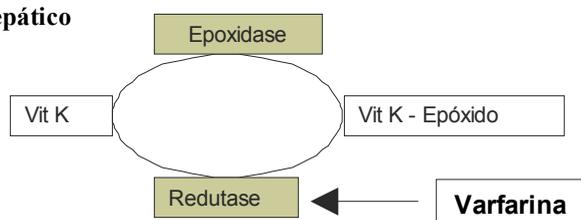


Fig. 1 – Ciclo de armazenamento e disponibilização de Vit K que ocorre a nível hepático e é inibido pela Varfarina. Adaptado de Harrison's (2005)

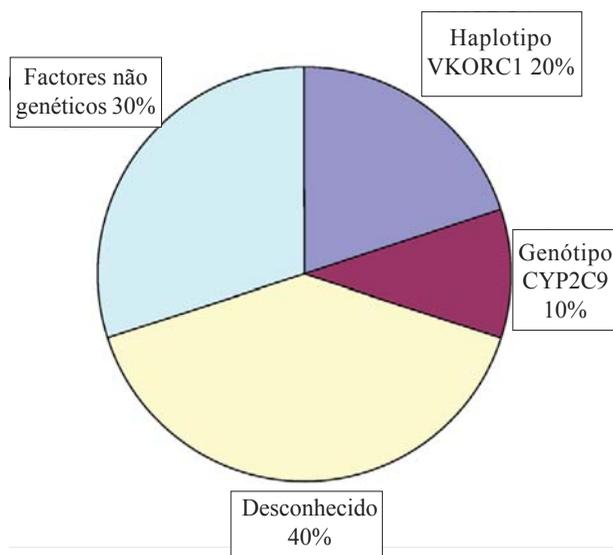


Fig. 2 – Factores que contribuem para a variabilidade interindividual à Varfarina. Os factores não genéticos incluem a idade, sexo e interações medicamentosas, in Sharon Marsh and Howard L. McLeod; Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice; Human Molecular Genetics, 2006, Vol. 15, Review Issue No. 1

efectuada três anos antes, simpaticectomia cervico-dorsal realizada dois anos antes, por isquémia da mão esquerda (em contexto de provável doença vasoespástica refractária à terapêutica médica), hipertensão arterial medicada com amlodipina e terapêutica antiagregante plaquetária com trifusal (Tecnosal®).

Relativamente aos antecedentes familiares há a referir irmã falecida aos 27 anos na sequência de tromboembolismo pulmonar e sobrinha materna a quem foi diagnosticado SAAF (Síndrome de Anticorpos Anti-Fosfolípidos) no decurso de vários insucessos obstétricos.

Por queixas de incontinência urinária de esforço foi avaliada na nossa consulta de Uroginecologia, tendo sido proposta terapêutica cirúrgica. Atendendo aos antecedentes trombóticos, a doente foi referenciada à consulta de Medicina Interna da nossa instituição para estudo etiológico e programação de profilaxia de tromboembolismo venoso.

Do estudo de trombofilias realizado apurou-se Heterozigotia para o Factor V de Leiden e tendo em conta os ante-

cedentes pessoais e familiares optou-se por iniciar terapêutica anticoagulante oral (ACO) que seria posteriormente substituída por HBPM no período peri-operatório.

O valor basal de INR sem ACO era 1.0.

A doente iniciou a terapêutica com 10 mg de varfarina, reduzindo a dose ao segundo dia para a dose de manutenção (5 mg/dia). O valor de INR ao segundo dia de toma da varfarina passou a 3.0, tendo evoluído da forma descrita no Quadro 1.

Não obstante a monitorização laboratorial e o ajuste criterioso da terapêutica com varfarina, houve dificuldade no controlo do valor de INR tendo-se suspenso o fármaco dez dias após o início do mesmo. Ao terceiro dia após a suspensão, o valor de INR continuava elevado pelo que a doente efectuou 2 UI de Plasma Fresco Congelado e 1 F (15 mg) vit K IM com diminuição do valor de INR para 3.0.

A varfarina foi desde então descontinuada, tendo-se programado apenas profilaxia de eventos trombóticos com HBPM para o período peri-operatório.

Decorridos dois meses o valor de INR passou a 1.1.

Na sequência da evolução atípica do valor de INR face à administração de varfarina em dose habitual, foi solicitado o estudo genético de sensibilidade à varfarina.

Da pesquisa de polimorfismos para os genes VKORC1 e CYP2C9, realizado no Centro de Genética Clínica de Lisboa utilizando técnicas de amplificação por PCR e hibridização reversa, detectou-se heterozigotia para -1639G>A (gene VKORC1) e homozigotia para 1075A>C (genótipo CYP2C9*3/*3), compatível com *sensibilidade elevada* à varfarina, estando indicada uma redução da dose habitual do fármaco e monitorização estreita do INR.

Note-se que a presença das variantes do CYP2C9 aumenta ainda a sensibilidade a outros fármacos como amiodarona, fluconazole, fluvastatina, fluvoxamina, isoniazida, lovastatina e ticlopidina. Tal informação deve fazer parte da ficha clínica da paciente.

A pesquisa destas variações genéticas está indicada em doentes sob tratamento com varfarina com dificuldade no ajuste da dose e uma vez excluídas outras causas exógenas. Permite avaliar o padrão de resposta, no entanto, não substitui a necessidade de controlo laboratorial com INR periódico e não está indicada em todos os pacientes que vão iniciar varfarina, não devendo, portanto, ser adiado o início da terapêutica com este fármaco, quando indicado.

Quadro 1 – Padrão evolutivo do INR e dose de Varfarina

Dias de terapêutica	Valor basal	2º dia	8º dia	9º dia	12º dia	13º dia
Dose (mg)	-	5	2,5	2,5	-	-
INR	1.0	3.0	8.3	7.2	9.2	10.2

↑
↑
Início de Varfarina
Término de Varfarina

CONCLUSÃO

É questionável a generalização do estudo genético da sensibilidade à varfarina prévio ao início da terapêutica. A Food and Drug Administration (FDA) não recomenda a investigação genética por rotina a todos os doentes que iniciam varfarina, dado que o risco de hemorragia grave ronda os 2%/ano, sendo que o número de pacientes a ser testado e o custo para evitar um caso de hemorragia grave é ainda muito elevado^{2,7}. Contudo, este teste confere indubitável segurança na administração do fármaco em causa. Surgem, por isso, estudos no sentido de avaliar determinadas populações mais susceptíveis.

Os avanços recentes na área da farmacogenómica, bem como o crescente número de testes aprovados pela FDA, irão permitir a curto prazo a integração desta disciplina na prática clínica diária.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. SCOTT SA, EDELMANN L, KORNREICH R, DESNICK RJ: Warfarin Pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 Genotypes Predict Different Sensitivity and Resistance Frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish Populations. *Am J Human Genetics* 2008;82:495-500
2. OSMANA, ENSTRO C, ARBRING K, DERKVIST PS, LINDAHL TL: Main haplotypes and mutational analysis of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) in a Swedish population: a retrospective analysis of case records; *J Thromb Haemost* 2006;4:1723-9
3. MARSH S, MCLEOD HL: Pharmacogenomics: from bedside to clinical practice; *Human Molecular Genetics* 2006;15(1):R89-R93
4. D'AMBROSIO RL, D'ANDREA G, CAFOLLA GA, FAILLACE F, MARGAGLIONE M: A new vitamin K epoxide reductase complex subunit-1(VKORC1) mutation in a patient with decreased stability of CYP2C9 enzyme. *Intl Society Thromb Haemost* 2006
5. BODIN L, HORELLOU MH, FLAUJAC C, LORIOT MA, SAMAMA MM: A vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with vitamin K antagonist resistance. *J Thromb Haemost* 2005;3:1533-5
6. MARSH S, KING CR, PORCHE-SORBET RM, SCOTT-HORTON TJ, EBY CS: Population variation in VKORC1 haplotype structure; *J Thromb Haemost* 2006;4:473-4
7. <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/warfarin/> (acedido em 10 de Janeiro de 2009)
8. <http://ncbi.nlm.nih.gov/Omim/> (acedido em 7 de Janeiro de 2009)