

Sara Sofia Gomes Quaresma

# Conjugar a farmacogenética e a monitorização terapêutica de fármacos - uma estratégia na otimização e individualização da farmacoterapia

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Sara Sofia Gomes Quaresma, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010018, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo desta Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

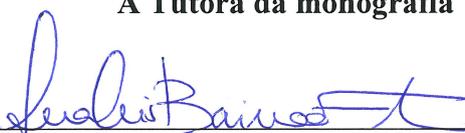
Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

---

(Sara Sofia Gomes Quaresma)

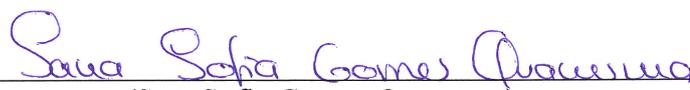
**A Tutora da monografia**



---

(Professora Doutora Ana Cristina Fortuna)

**A Aluna**



---

(Sara Sofia Gomes Quaresma)

## AGRADECIMENTOS

---

É com sincera gratidão que deixo aqui um especial agradecimento:

À Professora Doutora Ana Fortuna, orientadora da monografia, que me apoiou desde a escolha do tema até à finalização desta monografia. A si, agradeço a partilha do saber, a disponibilidade, a paciência infinita, a dedicação, assim como as críticas, correções e sugestões ao longo da realização deste trabalho.

À Doutora Marília Rocha, pela sua disponibilidade em me possibilitar a visita ao Laboratório de Virologia do CHUC durante o meu estágio curricular, bem como o seu apoio prestado e partilha de conhecimento para a elaboração este trabalho.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e aos seus professores pelos conhecimentos transmitidos e aprendizagens proporcionadas.

Aos meus pais, restantes familiares e amigos pelo inestimável apoio concedido, pelos valores transmitidos, compreensão e fonte de motivação constante.

O meu profundo e sentido agradecimento a todos os que contribuíram e ajudaram para que a monografia fosse bem-sucedida.

**A todos, o meu muito Obrigado!**

## ÍNDICE

---

---

<b>Abreviaturas</b> .....	2
<b>Resumo</b> .....	3
<b>Abstract</b> .....	3
<b>1. Introdução</b> .....	4
<b>2. O que é a TDM?</b> .....	5
<b>3. Farmacogenética e Farmacogenômica</b> .....	8
3.1. Influência da Farmacogenética na Farmacocinética e Farmacodinâmica de Fármacos	10
<b>4. O dímero Farmacogenética e TDM</b> .....	13
4.1. Vantagens/Razões da combinação da Farmacogenética com a TDM .....	13
4.2. Barreiras e Limitações da aplicação da TDM com base na FG na prática clínica .....	15
<b>5. Aplicação da farmacoterapia individualizada com base na TDM/Farmacogenética a doentes infetados com HIV</b> .....	17
5.1. Inibidores da Transcriptase reversa não Análogos dos Nucleósidos (NNRTIs) .....	17
5.2. Inibidores da Protease (IPs) .....	19
5.3. Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos dos Nucleósidos (NRTIs).....	21
5.4. Papel da Farmacogenética na Resistência Viral associada à ART .....	23
<b>6. Realidade Atual dos CHUC</b> .....	25
<b>7. Conclusão</b> .....	26
<b>8. Bibliografia</b> .....	28
<b>Anexos</b> .....	33

## ABREVIATURAS

---

ART – Terapia Antirretroviral

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

CYP – Citocromo P450

$C_{\min}$  – Concentração mínima

Gp-P – Glicoproteína - P

HIV – Vírus da Imundeficiência Humana

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

IC<sub>50</sub> – Concentração Inibitória para 50%

IPs – Inibidores da Protease

NNRTIs – Inibidores da Transcriptase reversa não Análogos dos nucleósidos

NRTIs – Inibidores da Transcriptase reversa Análogos dos nucleósidos

MEs – Metabolizadores Extensivos

MIIs – Metabolizadores Intermédios

MPs – Metabolizadores Pobres

MUs – Metabolizadores Ultra-rápidos

MDR1 – *Multidrug resistance 1*

OATP – *Organic Anion Transporter Polypeptides*

PXR – Recetor X do Pregnano

QI – Quociente Inibitório

QIg – Quociente Inibitório genotípico

SNP – Polimorfismo de nucleótido único

TDM – *Therapeutic Drug Monitoring*

UGT – UDP-glucoronosiltransferase

## RESUMO

---

Os efeitos adversos e a falta de eficácia dos tratamentos farmacológicos em determinados doentes têm sido considerados um problema de saúde pública em particular quando a resposta à mesma dose do mesmo fármaco revela uma significativa variabilidade intra- e inter-individual. Fatores como os ambientais, fisiopatológicos e genéticos podem alterar a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, desencadeando essas variações. A utilização de métodos de medicina personalizada, com vista a lidar com essa variabilidade permite otimizar a terapêutica; entre eles destacam-se a farmacogenética e a Monitorização Terapêutica de Fármacos (TDM). A farmacogenética dedica-se ao estudo dos polimorfismos genéticos que são suscetíveis de influenciar a resposta aos fármacos, enquanto a TDM interpreta as concentrações plasmáticas dos fármacos e a relação destas com o efeito farmacológico. Ambas apresentam vantagens quando aplicadas com o objetivo da individualização da terapêutica, permitindo um tratamento mais efetivo e seguro num doente em particular, apesar das limitações que podem dificultar a sua aplicação na prática clínica. A evidência de que a combinação destas será uma promessa para a clínica tem aumentado nos últimos anos nomeadamente no campo da terapêutica antirretroviral.

Neste âmbito, a presente monografia consistiu em descrever a aplicação, vantagens e desvantagens da farmacogenética e da TDM na medicina personalizada dos dias de hoje. Por outro lado, fazendo uso do estágio curricular realizado na Farmácia Hospitalar, particularizar-se-á este dímero na otimização do tratamento antirretroviral.

## ABSTRACT

---

The lack of drug efficiency and the development of adverse effects observed in some patients have been considered a public health problem, particularly when the pharmacological response to similar doses of the same drug reveals significant intra- and inter-individual variability. Environmental, physiopathologic and genetic factors may strongly compromise the drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, resulting in those variations. Pharmacogenetics and Therapeutic Drug Monitoring (TDM) have been used to handle with that variability in order to optimize the pharmacotherapy. Pharmacogenetics studies genetic polymorphisms that are likely to influence the drugs response, while the TDM interprets the plasma concentrations of drugs and relate them with the pharmacological response. Although some limitations may hamper their application in clinical practice, performing pharmacogenetic together with TDM have advantages and allow a safer and effective

pharmacotherapy in a particular patient. The evidence supporting this fact has increased significantly in the last years, namely in the field of antiretroviral therapy.

Thus, the present work consisted on describing the application, the advantageous and the disadvantageous in the current personalized medicine. On the other hand, making use of the experience obtained during the internship in Hospital Pharmacy, Pharmacogenetic/TDM implementation on the optimization of antiretroviral treatment will be herein particularized.

## 1. INTRODUÇÃO

---

Cada prescrição médica constitui uma viagem até ao desconhecido, que é fundamental para o equilíbrio entre o risco e o benefício em medicina. Como será que o doente vai responder à terapêutica instituída: será conforme esperado ou será que se vai desenvolver efeitos adversos inaceitáveis que coloquem a sua vida em risco?

Estas são algumas das questões cujas respostas são difíceis de prever, visto que, apesar dos medicamentos serem desenvolvidos e regulados para serem eficazes e seguros em toda a população, sabe-se bem que a eles está sempre inerente a variabilidade inter- e intra-individual.<sup>1</sup>

Estima-se que cerca de 30%-60% da população não responde favoravelmente ao tratamento farmacológico, podendo até experienciar reações adversas que comprometem ainda mais o estado de saúde do indivíduo.<sup>2,3</sup> Este cenário pode ser atribuído à utilização de abordagens como diagnóstico por tentativa e erro, *on drug fits all*, e *one dose fits all*, que se têm relevado bastante limitadas.<sup>4</sup>

A variabilidade na resposta ao tratamento pode resultar de vários fatores tais como a fisiopatologia, o ambiente, a genética, as interações medicamentosas, entre outros, que podem ter um impacto profundo sobre a farmacocinética/farmacodinâmica dos fármacos, afetando substancialmente o resultado terapêutico, o que torna fundamental que sejam estudadas.<sup>2,5</sup> Uma forma de o fazer é através da individualização da terapia, que está no seio da medicina personalizada de hoje em dia. Assim, o objetivo inclui prescrever o medicamento certo, na dose e posologia certas para cada doente em particular.<sup>6</sup> Existem várias abordagens para a individualização, destacando-se a monitorização terapêutica de fármacos (TDM) que avalia a evolução temporal das concentrações plasmáticas dos fármacos por ser uma das primeiras ferramentas utilizadas com sucesso na medicina personalizada. Por outro lado, nos últimos anos, a farmacogenética tem-se mostrado uma área também bastante promissora e útil pela sua capacidade de prever a resposta aos fármacos através das características genéticas dos indivíduos.<sup>6,7</sup> Ambas têm demonstrado, particularmente em conjunto que são úteis na individualização da dose, maximizando a eficácia e minimizando a segurança do fármaco.<sup>2</sup>

Neste trabalho, serão abordados alguns conceitos gerais relacionados com a TDM e com a farmacogenética, incluindo a sua influência na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, bem como as suas vantagens e limitações quando aplicadas em conjunto, ou individualmente, na prática clínica. Para além disso, serão também discutidas a aplicação e a utilidade clínica dos testes de farmacogenética em combinação ou em isolado com a TDM na otimização da terapia antirretroviral (ART) dirigida para infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), tanto na prática clínica em geral, como na realidade atual do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), onde tive a oportunidade de estagiar durante o período entre 13 de Janeiro a 28 de Fevereiro de 2014.

## 2. O QUE É A TDM?

Durante séculos, os médicos têm procurado prescrever o medicamento certo na dose certa, com o objetivo de otimizar a farmacoterapia de cada indivíduo, de forma a maximizar os seus benefícios relativamente aos riscos de desenvolver efeitos adversos tóxicos.<sup>6,8</sup> Isto tornou-se necessário na medida em que o doente está sujeito a diversas fontes de variabilidade que poderão afetar quer a farmacocinética quer a farmacodinâmica, tornando difícil de prever a resposta clínica de um determinado indivíduo a um determinado tratamento e regime posológico. Uma forma de ultrapassar estes entraves é através da monitorização terapêutica do fármaco (do inglês *Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) nesse indivíduo.<sup>8</sup>

A TDM consiste num conjunto de avaliações que são necessárias para determinar o tratamento e respetiva posologia a instituir a um determinado indivíduo para conseguir um efeito terapêutico associado a uma toxicidade mínima.<sup>8</sup> Assim, a variável a monitorizar pode ser o próprio resultado clínico (por exemplo, através da melhoria dos sintomas ou se experimentaram reações adversas), mas o mais frequente é utilizar parâmetros pretendidos para substituir este, de forma a preverem o sucesso, a falha ou a toxicidade de um tratamento.<sup>8,9</sup> Assim, vários biomarcadores da resposta são usados como substitutos da farmacodinâmica.<sup>9</sup> Pode ainda recorrer-se à medição das concentrações de fármaco, habitualmente no plasma, em função do tempo.<sup>8,9</sup>

A forma ideal de monitorizar uma terapêutica é através do resultado clínico, que é definida como a “característica ou variável que reflete como um paciente sente, as funções, ou sobrevive”, sendo a dose ajustada baseada neste. No entanto, nem sempre é possível ser utilizado como medida do efeito do fármaco, visto que nem sempre pode ser detetado (no caso de terapias preventivas), ou avaliado sempre que lhe permita ser utilizado como guia da terapia.<sup>8</sup> Assim podemos utilizar um *surrogate endpoint*, que é um parâmetro ou um

biomarcador usado como substituto do resultado clínico, cuja sua alteração permite prever que este será alcançado.<sup>8,10</sup>

Os *surrogate endpoints* podem ser diretos ou indiretos, em relação ao resultado clínico. Os primeiros funcionam como um passo intermediário no caminho causal; por exemplo, a pressão arterial (*surrogate endpoint*) está diretamente relacionada com o risco de ataque cardíaco ou acidente vascular cerebral (resultado clínico). Os segundos não atuam como parte do caminho causal, mas sofrem alterações em paralelo ao resultado clínico; por exemplo, a normalização da temperatura corporal (*surrogate endpoint*) pode ser indicativo da probabilidade de cura de infecção (resultado clínico). Qualquer característica biológica que é medida objetivamente como um marcador de vias fisiológicas, patológicas ou terapêuticas, pode ser denominada de biomarcador. Quando utilizado para medir o efeito do tratamento, o biomarcador atua como um *surrogate endpoint*. Assim, do ponto de vista semântico, biomarcadores e *surrogate endpoints* podem ser considerados relacionados, mas não termos sinónimos.<sup>8</sup> Isto verifica-se porque todos os *surrogate endpoints* são biomarcadores, mas nem todos os biomarcadores são úteis como *surrogate endpoints*.<sup>10</sup>

Na prática clínica faz-se a monitorização farmacodinâmica de fármacos através da medição de índices fisiológicos ou biomarcadores de resposta à terapêutica como por exemplo a concentração do colesterol na terapêutica com agentes hipolipimiantes; a glicémia no tratamento da diabetes; a pressão arterial na terapia anti-hipertensiva; os testes de coagulação, como INR, na terapêutica com a varfarina e na terapia com broncodilatadores, o volume expiratório máximo.<sup>9,10,11</sup>

Outra forma de monitorização da farmacoterapia consiste na medição das concentrações de fármaco em vários fluídos biológicos (plasma, soro ou sangue), podendo ser aplicada juntamente com outras medidas de observação clínica para perceber de que forma a biodisposição do fármaco se caracteriza naquele doente.<sup>12,13</sup> Assim, permite compreender como as características individuais e o estado fisiopatológico do doente alteram a farmacocinética do composto e determinam a sua atividade.<sup>13</sup> Esta informação torna-se útil na individualização e otimização da dose a administrar ao doente, de forma a manter as concentrações do fármaco dentro de um intervalo terapêutico e melhorar a eficácia do fármaco, reduzir a sua toxicidade ou até ajudar no diagnóstico.<sup>12,14</sup>

A variabilidade intra- e inter-individual na resposta, prevista ou imprevista, a doses semelhantes de um determinado fármaco é uma característica inerente à terapia medicamentosa.<sup>7</sup> Assim, a dose ótima de fármaco requerida para uma terapia eficaz e segura pode variar significativamente de doente para doente. Isto deve-se ao facto de doses administradas dentro da margem terapêutica serem eficazes e seguras para a maioria da

população dos doentes, mas, para subpopulações podem ser ineficazes e/ou tóxicas pois estes doentes apresentam uma curva dose-resposta atípica.<sup>15</sup> A variabilidade intra- e inter-individual tem maior impacto em fármacos com margem terapêutica estreita, ou seja aqueles cuja concentração plasmática mínima eficaz é próxima da concentração plasmática máxima tolerada.<sup>13,15</sup> Com a medição das concentrações dos fármacos na corrente sanguínea, torna-se possível identificar/detetar essas diferenças de resposta entre doentes ao mesmo fármaco administrado na mesma dose.

Em resultado, este tipo de monitorização geralmente é aconselhada para fármacos que tenham características específicas, nomeadamente uma margem terapêutica estreita; uma variabilidade farmacocinética marcada ao nível dos processos de transporte e enzimáticos envolvidos na absorção, distribuição, metabolismo e excreção; uma relação bem definida entre a concentração plasmática do fármaco e os efeitos terapêuticos e tóxicos; e fármacos para os quais não exista uma medida simples e sensível do efeito terapêutico.<sup>12,14,16</sup> Assim, a medição das concentrações plasmáticas é uma mais-valia para um número limitado de fármacos pois têm de satisfazer os critérios enunciados, apesar de poderem existir exceções.<sup>8,11</sup> As classes terapêuticas para as quais o benefício clínico da TDM tem sido estabelecido ou sugerido incluem: anti-infecciosos (antibióticos, antifúngicos, antirretrovirais e antituberculosos), imunossupressores, psicotrópicos (antidepressivos e antipsicóticos), antiepiléticos, medicamentos cardiovasculares (digoxina e antiarrítmicos) e anticancerígenos.<sup>17</sup>

A aplicação desta forma de monitorização é apropriada durante a individualização da terapia, quando o médico pretende definir a dose adequada para um indivíduo ou em situações em que o médico necessita de efetuar alterações/ajustes da dose, por alguma razão, numa fase posterior do início tratamento.<sup>12,18</sup> A TDM também pode ser útil para evitar a toxicidade provocada por fármacos ou em casos de suspeita de *overdose*.<sup>12,14</sup> Por outro lado, pode auxiliar no diagnóstico, em situações em que é difícil de determinar clinicamente se um evento adverso é devido à toxicidade de um fármaco ou à doença subjacente.<sup>8,14</sup> Por exemplo, a insuficiência renal que ocorre em um doente com septicémia, pode ser uma manifestação quer da doença ou da toxicidade dos aminoglicosídeos.<sup>8</sup>

A variabilidade inter- e intra-individual subjacentes à farmacocinética dos fármacos levam à alteração da absorção, distribuição e/ou eliminação dos fármacos.<sup>19</sup> Podem resultar das características fisiológicas do indivíduo (como a gravidez, obesidade e envelhecimento) ou da existência de determinadas patologias (por exemplo insuficiência renal e hepática, queimaduras, politraumatismos, fibrose quística, tumores).<sup>13,14</sup> Outros fatores implicados nessa variabilidade são as interações medicamentosas, principalmente em doentes

polimedicados, originando alterações na absorção, ligação às proteínas plasmáticas e *clearance* dos fármacos envolvidos.<sup>20</sup> Nesta situação, torna-se particularmente frequente alterações a nível do metabolismo quando são coadministrados fármacos com ação inibitória/indutora de enzimas metabólicas. Para além disso, fatores genéticos (polimorfismo enzimático) e ambientais (alcoolismo, tabagismo, poluição) podem influenciar o metabolismo e a excreção dos fármacos.<sup>13,19</sup> Assim a determinação das concentrações sanguíneas dos fármacos nestas subpopulações de doentes, torna-se crucial para a otimização dos seus tratamentos farmacológicos.<sup>13</sup>

Também pode ser útil quando a resposta clínica é inadequada, podendo ser atribuído a um subtratamento ou à falta de adesão à terapêutica, como por exemplo crises convulsivas e rejeição de transplantes, nos antiepiléticos e imunossuppressores, respetivamente.<sup>8,12</sup> Desta forma a TDM também permite a avaliação da adesão ao tratamento e o diagnóstico de situações de subtratamento num indivíduo.<sup>12</sup>

Tendo em conta que os fatores genéticos determinam a farmacocinética dos fármacos e conseqüentemente as suas concentrações nos fluidos biológicos e ação terapêutica, tem sido colocada a hipótese de aplicar a TDM não apenas com base nas concentrações sanguíneas de fármacos, mas incluindo também a farmacogenética.<sup>21</sup> A combinação destas duas áreas, na medida em que desempenham papéis complementares, pode constituir uma mais-valia na tentativa de individualização da posologia, maximizando a eficácia e aumentando a segurança em certos fármacos e populações.<sup>2,22</sup> A TDM não pode ser realizada antes da administração do medicamento ao doente, ao invés de testes farmacogenéticos específicos que podem ser aplicados mesmos antes de se iniciar o tratamento.<sup>22</sup> Assim, a farmacogenética permite seleccionar os fármacos ou a dose do medicamento, para os quais existe evidência entre a dose e a genotipagem, por outro lado a TDM permite confirmar/corrigir os parâmetros de doses ótimas com base nas concentrações dos fármacos nos tecidos biológicos.<sup>23</sup> A combinação destas duas ferramentas, na medida em que desempenham papéis complementares, pode constituir uma mais-valia na individualização da dose de fármacos num doente.<sup>6,22</sup>

### **3. FARMACOGENÉTICA E FARMACOGENÓMICA**

---

Um dos grandes marcos da ciência iniciado na década de 90 foi o sequenciamento do genoma humano, pelo *Human Genome Project*, tendo sido concluído em Abril de 2003, coincidindo com o 50º aniversário da descoberta da estrutura de DNA por Watson e Crick.<sup>3,24,25</sup> Iniciou-se, assim, uma nova era da medicina personalizada com base nas características genéticas do doente.<sup>1</sup> Posteriormente, as pesquisas têm avançado mais para o mapeamento das variações genéticas entre indivíduos, como o caso dos projetos

internacionais, *Hapmap* e *1000 Genomes*, que representam dois grandes marcos na identificação, caracterização e catalogação dos polimorfismos humanos mais comuns, em termos de número, distribuição e frequência, em quatro grandes e distintas populações mundiais (Europeia, Africana, Chinesa e Japonesa).<sup>1,24</sup> Todos estes projetos tornaram-se relevantes, na medida em que fornecem uma grande quantidade de informação sobre polimorfismos genéticos, sendo que estas variações genéticas são responsáveis, em grande parte, pela variabilidade interindividual comentada na secção anterior da presente monografia.<sup>26,27</sup>

O genótipo de dois Humanos apenas difere numa pequena percentagem, cerca de 0,1% de 3,2 bilhões de pares de bases que constituem o genoma, sendo suficiente para os permitir diferenciar.<sup>28</sup> Essas diferenças no genoma humano podem ser designadas de mutações, quando raramente encontradas na população, e polimorfismos, quando presentes numa frequência maior que 1% na população.<sup>5,29</sup> Os principais grupos de polimorfismos genéticos são os polimorfismos de nucleótico único (do inglês, *Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs) e as repetições de grupos de nucleótidos.<sup>30</sup> Os primeiros são provavelmente a variação genética mais comum, pelo que mais de 90% dos genes humanos contém pelo menos um SNP, sendo que mais do que 60000 SNPs estão localizadas em regiões codificadoras de genes.<sup>15</sup> As consequências dessas variações genéticas podem variar desde nenhuma alteração na função da proteína, a mudanças na sua estrutura e função, ou até mesmo a perturbações nos níveis de expressão dos genes. Nos dois últimos cenários, esses SNPs são candidatos a alelos modificadores da resposta aos fármacos e a herança desses alelos pelos doentes que recebem doses padrão de um fármaco podem desencadear reações adversas ou falha da terapêutica.<sup>31</sup> Como tal, certos SNPs têm sido associados a mudanças significativas na eficácia e segurança dos fármacos.<sup>15</sup>

Estas variantes genéticas podem influenciar o comportamento do fármaco no nosso organismo, principalmente a nível da interação do fármaco com o recetor/ligando envolvido na sua ação farmacológica e/ou com os sistemas envolvidos nos processos farmacocinéticos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.<sup>30</sup>

O papel dos fatores genéticos na disposição e resposta aos fármacos é estudado pela Farmacogenética/Farmacogenómica.<sup>7</sup> A farmacogenética, termo introduzido em 1959 por Vogel, é a ciência que estuda a variabilidade num único gene na variabilidade de resposta aos fármacos.<sup>5,32</sup> A rápida aquisição de conhecimento sobre as interações genoma-doença e genoma-fármaco estimulou a conversão da farmacogenética numa nova entidade da genética humana, a farmacogenómica.<sup>15</sup> Esta última estuda a influência da variabilidade em múltiplos genes na variabilidade da resposta do indivíduo ao fármaco.<sup>5</sup> Estas duas ciências, que apesar

de diferentes são empregues de forma intercambiável, representam um papel central crescente no campo da medicina personalizada.<sup>30</sup> São uma interseção da farmacologia com a genética, com foco na influência das variações genéticas na resposta individual aos fármacos através da relação dos polimorfismos do DNA e/ou a expressão dos genes com a eficácia e toxicidade dos medicamentos.<sup>1</sup>

Desta forma, a Farmacogenética/Farmacogenómica investiga os polimorfismos, principalmente SNPs, que podem afetar os genes que codificam particularmente as enzimas envolvidas no metabolismo e transporte de fármacos bem como os recetores-alvo dos fármacos.<sup>30</sup> Estes genes constituem fontes importantes de variabilidade individual e determinam a eficácia e segurança dos fármacos.<sup>15,27</sup>

A finalidade da Farmacogenética/Farmacogenómica, enquanto ferramenta da medicina personalizada, relaciona a resposta clínica ao fármaco (efeito terapêutico e/ou tóxico) e determinada característica genética do doente, adaptando a dose do fármaco e o regime posológico de acordo com o genótipo.<sup>6,24,30</sup> Por outro lado, permite-nos também selecionar os fármacos que oferecem melhores benefícios terapêuticos ou um menor risco de desenvolver reações adversas numa dada população.<sup>30</sup> Em suma, a informação fornecida pela Farmacogenética/Farmacogenómica permite a individualização da terapia do doente pelos profissionais de saúde de uma forma racional, prescrevendo-se e administrando-se o fármaco certo na dose certa para um diagnóstico em particular, melhorando a eficácia e reduzindo a toxicidade do tratamento de um doente com características genéticas únicas.<sup>27,33</sup>

A *Food and Drug Administration* tem incluído e aprovado informação relativa à Farmacogenética/Farmacogenómica para mais de 200 fármacos, recomendando para estes o uso de testes farmacogenéticos nos cuidados dos doentes.<sup>2</sup> Os testes farmacogenéticos têm sido adotados em diferentes graus e diferentes áreas clínicas, destacando-se a oncologia (trastuzumab, cetuximab, imatinib, irinotecan, azatioprina e 6-mercaptopurina), cardiologia (clopidogrel) e hematologia (varfarina), psiquiatria (citalopram e atomoxetina), doenças infecciosas (abacavir e maraviroc), neurologia (carbamazepina), reumatologia (azatioprina) e pulmonar (ivacaflor, rifampicina e isoniazida).<sup>24,34</sup>

### 3.1. INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÉTICA NA FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DE FÁRMACOS

---

Como já foi referido, as diferenças quanto às respostas terapêuticas entre os indivíduos estão frequentemente associadas a polimorfismos genéticos que afetam genes que codificam proteínas envolvidas na farmacocinética ou a farmacodinâmica dos fármacos.<sup>5</sup> As investigações feitas ao nível da farmacogenética têm, até ao momento, permitido identificar

maioritariamente variações genéticas que envolvem as enzimas metabólicas que metabolizam os fármacos, apesar de também já se identificarem variações genéticas ao nível de transportadores e recetores-alvo.<sup>26</sup>

Os polimorfismos genéticos em enzimas metabólicas e em transportadores podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de fármacos e desse modo modular as suas concentrações no plasma e tecidos.<sup>15</sup> Um exemplo de polimorfismo genético que afeta o metabolismo dos fármacos é o polimorfismo no citocromo P450 (CYP), sistema de enzimas responsável por 70-80% do metabolismo de fase I dos fármacos (oxidação, redução e hidrólise).<sup>26,29</sup> Esta descoberta tem sido fundamental, pois alterações a esse nível influenciam a concentração plasmática dos fármacos e seus metabolitos, destoxificação e podem também impedir a ativação de pro-fármacos.<sup>15</sup> As três isoformas do sistema CYP que possuem um grande número de polimorfismos genéticos funcionalmente significativos incluem a CYP2D6 (dos mais estudados), a CYP2C9 e CYP2C19, que metabolizam 40%-45% da maioria dos fármacos do mercado e segundo Kirchner *et al.* 50% do metabolismo destes é afetado significativamente pelo polimorfismo nestas enzimas.<sup>4,15,26</sup> Para além disso, outras enzimas metabólicas de fase II (acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação), podem ser alvos de polimorfismos genéticos, como é caso da N-acetiltransferase-2, Tiopurina S-metiltransferase, a UDP-glucuronosiltransferase (especialmente UGT1A1, UGT1A4, UGT2B7) e dihidropirimidina desidrogenase.<sup>7,26,28,29</sup>

Assim, o perfil metabólico de cada indivíduo pode ser alterado por tais polimorfismos, podendo ser caracterizado pelos seguintes fenótipos: metabolizadores lentos ou pobres (MPs), metabolizadores intermédios (MIs), metabolizadores extensos (MEs) e metabolizadores ultrarápidos (MUs).<sup>5,7</sup> Os MPs contêm uma variante num gene que pode resultar em uma atividade enzimática diminuída ou até mesmo ausente.<sup>7,26</sup> Têm por isso maior propensão para acumular o fármaco no seu organismo, resultante da diminuição da conversão do fármaco nos seus metabolitos, o que pode potenciar os efeitos adversos do mesmo, tornando necessário reduzir a dose.<sup>7,27</sup> No caso de pro-fármacos, os MPs são incapazes de os converter nos seus metabolitos ativos, que conseqüentemente não exercem as suas propriedades terapêuticas, levando a uma falha na eficácia da terapêutica. Os MIs são heterozigóticos, podendo apresentar um alelo com atividade reduzida juntamente com um alelo não funcional, dois alelos com atividade reduzida ou um alelo funcional junto com um alelo sem atividade.<sup>7</sup> O fenótipo destes metabolizadores é semelhante aos dos MPs. Os MEs são os que apresentam uma atividade enzimática normal, decorrente de cada membro do par de alelos ter uma sequência normal ou *wild-type* consistente com a proteína funcional.<sup>7,32</sup> Por sua vez, o fenótipo dos MUs são caracterizados por mais de duas cópias do gene funcional acelerando a

eliminação do fármaco, e como tal o efeito terapêutico pode não ser conseguido com doses normais, requerendo doses mais altas.<sup>26,27</sup> Relativamente aos pro-fármacos, os MUs aumentam a conversão do pro-fármaco no seu metabolito ativo, levando a um aumento do risco de toxicidade.<sup>7</sup> A identificação destes fenótipos de metabolização, em indivíduos com determinados fármacos, pode ser feita através de testes de farmacogenética, sendo o teste AmpliChip<sup>TM</sup> CYP450 da Roche um exemplo que analisa os genes das enzimas CYP2C19 e CYP2D6.<sup>4</sup>

Por outro lado, transportadores responsáveis pelo influxo e efluxo de fármacos, presentes principalmente em células intestinais, hepáticas, renais e na barreira hematoencefálica, podem ser alvos de polimorfismos que alteram a sua expressão ou conformação, afetando a afinidade do substrato para o mesmo.<sup>5,15</sup> Os exemplos mais estudados incluem os transportadores da família *ATP-binding cassette*, como a glicoproteína-P (gp-P) codificada pelo gene *Multidrug resistance 1* (MDR 1) e o *breast cancer resistance protein*, codificado pelo gene ABCG2. Ambos são transportadores de efluxo que transportam os fármacos para fora das células, tornando-se bastante relevantes na absorção intestinal e excreção biliar de fármacos, metabolitos de fármacos e alguns xenobióticos tóxicos. Como tal, polimorfismos nos genes que codificam estas moléculas contribuem também para alterações a nível da absorção, distribuição e eliminação.<sup>15</sup>

A farmacodinâmica de fármacos também pode ser afetada por polimorfismos genéticos, isto é, os genes que codificam os recetores ou outros alvos biológicos podem apresentar polimorfismos que alteram a função e a expressão dessas estruturas em relação às respostas medicamentosas.<sup>5,28</sup> Exemplos importantes que sofrem o efeito destes são a enzima vitamina K epóxido reductase e o recetor do fator de crescimento epidermal, no tratamento com a varfarina e terapia com trastuzumab no cancro da mama metastizado, respetivamente.<sup>27,28</sup> Polimorfismos ao nível dos recetores adrenérgicos do tipo  $\beta_2$ , codificados pelo gene ADRB2 e alvos de medicamentos usados no tratamento de doenças obstrutivas aéreas como a asma, são também clinicamente muito relevantes.<sup>35</sup> Estes têm sido associados a alterações na expressão, acoplamento ou dessensibilização do recetor adrenérgico  $\beta_2$ .<sup>29</sup>

A farmacogenética/farmacogenómica faz a caracterização destas variantes genéticas, ou seja, SNPs que podem afetar genes relacionados com alvos de fármacos, metabolismo e transporte, com o objetivo de que fármacos específicos possam ser administrados a grupos específicos de doentes geneticamente definidos.<sup>30</sup> Assim, os estudos farmacogenéticos evoluem no sentido de identificar genes candidatos a marcadores genéticos com impacto direto na terapêutica farmacológica e consequente desenvolvimento de testes farmacogenéticos preditivos da eficácia de um fármaco no tratamento de uma doença, para

que estes comecem a fazer parte da prática clínica.<sup>3,27,29</sup> Com a utilização de marcadores genéticos pode-se (re)-ajustar a dose de fármaco e excluir os doentes que não responderão a uma determinada terapia, incluindo aqueles que tem alto risco de desenvolver reações adversas graves em consequência do tratamento.<sup>3</sup>

## 4. O DÍMERO FARMACOGENÉTICA E TDM

---

### 4.1. VANTAGENS/RAZÕES DA COMBINAÇÃO DA FARMACOGENÉTICA COM A TDM

---

O objetivo da medicina personalizada é maximizar a probabilidade de eficácia terapêutica e minimizar o risco de toxicidade do fármaco num doente individual, ajustando a dose e posologia da melhor forma possível, oferecendo desta forma uma terapia individualizada para cada doente.<sup>4,30</sup> No presente, dois contribuidores *major* para este conceito são a farmacogenética e a TDM.

A farmacogenética poderá trazer muitos benefícios e vantagens para a saúde pública quando aplicada a favor da terapêutica farmacológica de um determinado doente.<sup>5</sup> Deste modo, o seu uso na prática clínica garante uma melhoria na segurança e eficácia durante a aplicação do portfólio de fármacos disponível, visto que os testes farmacogenéticos ajudam na identificação dos doentes que estão em risco de sofrer uma reação adversa a um fármaco e assim previnem a ocorrência de eventos adversos inesperados, possibilitando aos médicos uma monitorização mais de perto e eventualmente um ajuste da dose do medicamento ou a alteração para outro tratamento.<sup>27,36</sup> Assim, diminuem os custos associados às reações adversas, pelo facto de que estas consequências indesejáveis apresentam impacto não só a nível económico (vários produtos a terem que ser retirados do mercado no auge da sua comercialização) mas principalmente para a saúde pública (por exemplo nos Estados Unidos da América são internadas anualmente 2 milhões de pessoas devido a efeitos adversos com medicamentos, sendo esta a quinta causa de morte neste país).<sup>27</sup> Também gera melhorias nos custos de saúde e eficiência, uma vez que à medida que os testes farmacogenéticos são desenvolvidos, estes permitem uma diminuição dos recursos e tempo gasto pelos médicos para definir os fármacos e doses adequadas para um doente em particular, evitando recorrer à estratégia empírica e antiga de “tentativa e erro”.<sup>27,36</sup> Por outro lado, incluir as características genéticas dos indivíduos com base na realização de testes farmacogenéticos permitem determinar as doses de uma forma mais exata do que quando a definição desta é feita com base no peso corporal e idade, diminuindo assim a probabilidade de ocorrência de *subdosagem* ou *overdose*.<sup>36</sup>

A informação obtida durante a TDM permite otimizar o regime terapêutico do doente, proporcionando, assim, várias vantagens: identificar por parte da equipa dos profissionais de saúde a eventual não adesão à terapêutica por parte do doente e que pode estar a conduzir à ineficácia terapêutica; identificar características individuais e fisiopatológicas que determinam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos; evitar intoxicação por fármacos.<sup>37</sup>

Como já foi referido, a aplicação de testes farmacogenéticos em combinação com a TDM, poderá trazer vantagens na individualização da terapia de um indivíduo, enquanto ferramentas da medicina personalizada. A aplicação conjunta de ambas toma em consideração o facto de a disposição e ação dos fármacos, durante o período de tratamento, dependerem tanto de fatores ambientais (dieta, tabagismo, doença, idade, e interações medicamentosas) como de fatores genéticos.<sup>16,38</sup> Desta forma, individualizar a terapia com base na TDM e farmacogenética permite que a limitação de aplicar apenas a farmacogenética seja ultrapassada pois, efetivamente, esta ciência otimiza o tratamento unicamente com base no perfil genético do doente, não considerando a influência de fatores ambientais e/ou fisiopatológicos na exposição ao fármaco.<sup>38</sup> A TDM através de avaliação temporal das concentrações do fármaco no organismo permite identificar outras influências para além das genéticas, pelo que a farmacogenética nunca vai substituir completamente abordagem TDM, mas sim funcionar como um suporte.<sup>38</sup>

Assim, ao avaliar as concentrações plasmáticas do fármaco recorrendo à TDM, e estas se revelarem particularmente baixas, pode-se estar perante uma situação de não adesão à terapêutica por uma ingestão irregular do fármaco ou perante um indivíduo com uma mutação ao nível da enzima que metaboliza o fármaco apresentando o fenótipo MU. De forma a clarificar esta situação, os testes farmacogenética tornam-se úteis para determinar o fenótipo de metabolização do doente, na medida em que pode ser responsável pelos baixos níveis de fármaco.<sup>16</sup> Como tal, a aplicação conjunta destas duas ferramentas permite identificar as razões subjacentes à falha terapêutica (metabolismo ultrarrápido ou pobre adesão à prescrição), isto é, se as concentrações terapêuticas se devem a alterações do metabolismo ou à ineficácia do fármaco num indivíduo em particular.<sup>21,39</sup>

Por oposição, quando as concentrações de fármaco são elevadas, é provável estar-se perante um doente com o fenótipo do tipo MP ou MI. Assim, a TDM tradicional em conjunto com a genotipagem para identificar a capacidade metabólica daquele doente e inferir sobre eventuais reações adversas que podem ocorrer e que não seriam esperadas se o indivíduo fosse do tipo ME ou MU.<sup>39</sup> Deste modo, a combinação da TDM tradicional com a farmacogenética permite relacionar a capacidade metabólica do indivíduo e as concentrações plasmáticas de fármaco disponíveis no organismo, facilitando a identificação e a

monitorização apropriada dos indivíduos propensos a picos ou vales de concentrações do fármaco.<sup>7,21</sup>

A TDM não pode ser iniciada antes da administração do fármaco a um dado doente, sendo esta a sua principal limitação.<sup>38</sup> Portanto, a utilização da farmacogenética como estratégia complementar à TDM na individualização da farmacoterapia, na medida em que pode ser usada antes de se iniciar o tratamento, pode servir para definir a dose inicial do fármaco necessária para atingir a concentração terapêutica.<sup>40,41</sup> Assim, o tratamento inicia-se com uma dose ajustada às características genéticas do doente, sendo que, posteriormente, a TDM verifica se as concentrações terapêuticas foram atingidas, confirmando/corrigindo as doses iniciais estabelecidas.<sup>23,41</sup> Juntas, a TDM e a farmacogenética podem guiar a seleção e a dose do fármaco com o objetivo de minimizar os efeitos adversos e maximizar a eficácia da terapêutica.<sup>41</sup> Ou seja, permite “afinar” as doses iniciais de fármacos e ajustar as doses de manutenção com base na caracterização *à priori* dos doentes em MPs, MIs, MEs ou MUs, identificando indivíduos que necessitam de menores ou maiores doses de fármacos, ou de um fármaco diferente.<sup>6,21</sup>

A combinação destas duas ferramentas, constitui assim uma mais-valia em termos de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que fazem parte da terapêutica de um indivíduo, apresentando grandes benefícios quando aplicada a favor do doente.

#### 4.2. BARREIRAS E LIMITAÇÕES DA APLICAÇÃO DA TDM COM BASE NA FG NA PRÁTICA CLÍNICA

---

Apesar dos inúmeros benefícios e perspetivas promissoras associadas à farmacogenética, que já foram aqui enunciados, importa, também realçar algumas condicionantes atuais da aplicação da TDM em combinação com a farmacogenética.<sup>5,27</sup> Muitas barreiras económicas, educacionais, legais e científicas impedem a incorporação da farmacogenética na prática clínica dos cuidados de saúde dos doentes como seria desejado.<sup>4,24</sup>

Entre as várias barreiras descritas e associadas à lenta aceitabilidade e adesão da farmacogenética destacam-se.<sup>4,27,42</sup>

- a falta de (in)formação por parte dos médicos, farmacêuticos e técnicos de saúde – o uso de terapias guiadas pelo genótipo requer clínicos com um nível elevado de conhecimento e compreensão sobre a influência das possíveis alterações genéticas que podem comprometer a resposta do doente aos medicamentos, bem como, sobre o valor clínico, disponibilidade e interpretação dos testes farmacogenéticos;<sup>33</sup>

- a falta de conhecimento por parte dos doentes dos dados que podem ser obtidos com a farmacogenética;<sup>27,33</sup>
- a falta de *guidelines* e algoritmos que traduzam os resultados dos testes farmacogenéticos em decisões de prescrição para medicamentos específicos;<sup>27,42</sup>
- apesar de estarem a diminuir rapidamente, os elevados custos associados aos testes farmacogenéticos são ainda uma das principais limitações bem como a escassez de evidências da relação custo-eficácia de muitos dos testes farmacogenéticos;<sup>34,42</sup> dificuldade na acessibilidade aos testes e rapidez nos resultados em tempo útil;<sup>27</sup>
- a necessidade de validar a nível clínico os marcadores genéticos de maior relevância clínica é talvez o fator limitante mais importante, uma vez que vários genes são suscetíveis de influenciar a resposta aos fármacos, o que torna complexo e demorado a identificação das variações genéticas.<sup>5,33</sup>

À semelhança da farmacogenética, a TDM apresenta vantagens evidentes, como já foram referidas, no entanto também apresentam limitações inerentes ao seu uso, nomeadamente<sup>12</sup>:

- os elevados custos;<sup>12</sup>
- a TDM de rotina não é defendida para a maioria dos fármacos, conforme já referido na secção 2 da presente monografia;<sup>12</sup>
- a elevada precisão e exatidão exigida aos ensaios bioanalíticos necessários para quantificar os fármacos;<sup>12</sup>
- a maioria dos métodos bioanalíticos determina a concentração total de fármaco (ligado e não ligado ao fármaco), mas apenas o fármaco não ligado interage com o seu recetor para produzir resposta;<sup>12</sup>
- os intervalos terapêuticos alvos não estão bem descritos para a maioria dos fármacos e baseiam-se frequentemente num número muito limitado de dados e derivados de estudos pequenos, comprometendo a sua validade;<sup>12,14</sup>
- a limitada acessibilidade em alguns hospitais;<sup>12</sup>
- a falta de compreensão dos princípios e técnicas da TDM pode levar ao seu uso inapropriado e a uma interpretação errada dos resultados obtidos por parte dos profissionais envolvidos;<sup>11,18,37</sup>
- a adesão do doente é requerida para que a aplicação da TDM seja útil, no entanto o doente poderá só aderir à terapêutica dias antes da colheita de sangue;<sup>43</sup>

- uma única medição da concentração só fornece valor preditivo para o fármaco que está a ser medido.<sup>38</sup>

Assim, a aplicação da TDM em combinação com a farmacogenética permite colmatar algumas das limitações individuais apresentadas por cada uma delas, visto que se completam, na medida em que apresentam vantagens quando aplicadas em conjunto na individualização da terapia. No entanto, estudos prospetivos da farmacogenética orientada pela TDM devem ser realizados para determinar a eficácia e o custo-efetividade na otimização dos efeitos terapêuticos enquanto minimizam a toxicidade.<sup>21</sup>

## **5. APLICAÇÃO DA FARMACOTERAPIA INDIVIDUALIZADA COM BASE NA TDM/FARMACOGENÉTICA A DOENTES INFETADOS COM HIV**

---

### **5.1. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DOS NUCLEÓSIDOS (NNRTIS)**

---

A nevirapina e o efavirenz são os dois fármacos NNRTIs mais frequentemente utilizados na prática clínica para o tratamento da infeção pelo vírus HIV. Estes dois fármacos apresentam uma grande variabilidade inter-individual no que diz respeito à sua exposição plasmática, e que é explicada em grande parte por serem metabolizados pela isoenzima do CYP2B6, originando o metabolito *major* por uma reação de 8-hidroxilação. Esta isoenzima é expressa principalmente no fígado e está indubitavelmente associada ao polimorfismo genético.<sup>2,44,45</sup> O gene CYP2B6 é polimorfo, tendo sido identificados mais de 30 alelos, dos quais vários resultaram em perda completa ou parcial da função. Dependendo dos alelos presentes, o genótipo do CYP2B6 pode ser MP, MI ou ME; sendo que nos dois primeiros em que o gene está debilitado, genes metabólicos alternativos são envolvidos.<sup>44</sup> O alelo mutante T no polimorfismo 516G>T do CYP2B6 é encontrado com maior frequência na população negra.<sup>44,46</sup> Assim, cerca de 77%-92% da clearance do efavirenz deve-se ao CYP2B6, porém este fármaco é também metabolizado pelas enzimas CYP3A4/5, CYP2A6 e a UGT2B7, as quais também podem ser sujeitas a variações genéticas.<sup>44</sup>

O SNP CYP2B6 516G>T é o mais estudado tanto a nível do metabolismo do efavirenz, como da nevirapina, marcando os haplótipos de metabolização lenta com os alelos CYP2B \* 6, \* 7, \*9 e \*13. Estes alelos promovem uma diminuição acentuada da expressão e atividade do CYP2B6, reduzindo a velocidade da reação de 8-hidroxilação do efavirenz. Os indivíduos homocigotos para o gene CYP2B6 com o polimorfismo 516G>T estão associados a uma maior exposição plasmática e intracelular ao efavirenz e nevirapina.<sup>44</sup>

Em indivíduos em que a função do CYP2B6 está comprometida, o papel de outras enzimas capazes de metabolizar este fármaco, isto é, as vias metabólicas acessórias, tais como o CYP2A6 e o CYP3A4/5, pode ser relevante, na medida em que parecem ter um papel crítico na limitação da acumulação de fármaco. Desta forma, estudos têm demonstrado que diversidades alélicas em CYP2A6 (\*7,\*9 ou \*17, MPs) e CYP3A4/5 podem contribuir para a exposição ao efavirenz, bem como implicar uma diminuição crítica na eliminação de efavirenz, particularmente quando o CYP2B6 se encontra com a sua função diminuída, resultante de uma influência acumulada.<sup>44,46</sup> Também tem sido demonstrado, que em adição à CYP2B6, variações no gene UGT2B7 influenciam as concentrações plasmáticas de efavirenz. O alelo UGT2B7\*1a tem sido sugerido para contribuir em 10% da variação total das concentrações plasmáticas de efavirenz. Dados farmacocinéticos tem associado com o CYP2B6, UGT2B7, e CYP2A6 mais de 60% da variabilidade nas concentrações de efavirenz em doentes infetados com HIV em Gana.<sup>45</sup> Como tal, variantes em CYP2A6, CYP3A4/5, UGT2B7 e CYP2B6 podem ser indicados como preditores das concentrações de efavirenz.

O tratamento com efavirenz em doentes com HIV tem revelado que mais de 50% dos doentes desenvolve efeitos secundários ao nível do sistema nervoso central, incluindo distúrbios a nível do sono, depressão e ansiedade.<sup>44,45</sup> Normalmente, o seu aparecimento é durante os primeiros dias de tratamento, tendo tendência para melhorar após 2 a 4 semanas de tratamento.<sup>44,46</sup> No entanto, cerca de 10% dos doentes têm sintomas persistentes que culminam na interrupção do tratamento com efavirenz, podendo desenvolver resistências à terapia.<sup>44,47</sup> Vários estudos têm demonstrado uma grande variabilidade nas concentrações plasmáticas do efavirenz, sendo que os indivíduos que apresentam maiores concentrações de fármaco têm maior risco de desenvolver sintomas neuropsiquiátricos.<sup>46</sup> Variantes genéticas que influenciam a expressão do CYP2B6 a nível hepático, incluindo a substituição de um nucleótido de guanina por uma timidina (G→T) no codão 516, podem ser responsáveis por essas alterações de concentração, especialmente em homocigotos com duas cópias de alelos não funcionais (genótipo TT), que apresentam estas elevadas concentrações de efavirenz e o maior risco de desenvolver efeitos adversos a nível do sistema nervoso central devem-se, como já referido, maioritariamente à alteração G→T no codão 516 e por isso a variante 516G>T no gene CYP2B6 tem sido identificada como um potencial marcador farmacogenético para reações adversas em doentes sob terapia com efavirenz.<sup>24,44,46</sup>

Existe uma boa compreensão da variação genética do CYP2B6, que permite a previsão da farmacocinética do efavirenz.<sup>2</sup> Porém, não há consenso sobre a relação entre os parâmetros farmacocinéticos e a toxicidade neuropsicológica do efavirenz, ou seja, nem todos os estudos demonstram uma associação entre os níveis plasmáticos de efavirenz e os seus efeitos

adversos neuropsiquiátricos, apesar de alguns indivíduos que apresentam toxicidade neuropsiquiátrica beneficiarem de uma redução da dose.<sup>2,44</sup> O alelo CYP2B6\*6 apresenta a função diminuída mais frequente entre as populações humanas e está associada a altas concentrações plasmáticas e efeitos adversos no sistema nervoso central. Um estudo realizado por Nyakutira *et al.* mostrou uma alta prevalência da variante alélica CYP2B6 \* 6 para os indivíduos cujos níveis plasmáticos de efavirenz são elevados.<sup>2</sup>

A detecção de polimorfismos genéticos particularmente ao nível das isoformas que metabolizam o efavirenz (CYP2B6, CYP2A6, CYP3A4 e/ou UGT2B7) podem ser importantes na ART, pois desencadeiam diferenças significativas entre os perfis farmacocinéticos de vários indivíduos, podendo auxiliar os médicos na decisão da dose mais adequada do efavirenz de forma a manter as concentrações plasmáticas dentro da margem terapêutica.<sup>46</sup> Assim, indivíduos com variantes alélicas CYP2B6 correspondentes a um metabolismo lento, associados com uma maior exposição ao fármaco, podem beneficiar da diminuição da dose fixa de 600mg/dia de efavirenz, com o objetivo de diminuir os seus efeitos adversos neuropsiquiátricos, sem comprometer a eficácia do fármaco (ou seja, a supressão viral é mantida).<sup>44,46</sup> Como tal, a genotipagem de CYP2B6, evita a interrupção da terapia com efavirenz em MPs, resultante dos efeitos adversos provocados por este, diminuindo o risco de desenvolvimento de resistência ao fármaco.<sup>47</sup>

Cerca de 76% da variabilidade inter-individual observada nos níveis do efavirenz em plasma não é explicada pela genotipagem do CYP2B6, levantando, assim, a questão se a TDM e a farmacogenética devem ser usadas para otimizar a terapia medicamentosa com efavirenz. Assim, o ideal para alcançar a previsibilidade máxima consiste em integrar a análise de múltiplos alelos de CYP2B6 com a TDM e a genotipagem das várias vias metabólicas acessórias de efavirenz.<sup>2</sup> Estudos recentes indicaram uma percentagem elevada de doentes com genótipo de alto risco (CYP2B6 516G>T) que manifestam alta exposição ao efavirenz e efeitos adversos no sistema nervoso simpático, sugerindo que a combinação da TDM e a genotipagem de CYP2B6 pode ser útil para orientar a terapia de efavirenz, particularmente em populações de elevado risco, como a população negra, aumentando a segurança e a tolerância ao fármaco.<sup>44,46</sup>

## 5.2. INIBIDORES DA PROTEASE (IPS)

---

Os IPs mais usados na terapia combinada para o tratamento da infeção pelo vírus HIV são o atazanavir, darunavir e lopinavir, que costumam ser combinados com um agente potenciador farmacocinético, o ritonavir. Estes fármacos são maioritariamente metabolizados pelo CYP3A4 e são substratos da gp-P. É importante enfatizar que esta classe farmacológica

também consegue inibir a subfamília CYP3A, sendo o ritonavir um dos inibidores mais potentes, daí que frequentemente seja utilizado com o objetivo de aumentar as concentrações plasmáticas de outros IPs coadministrados.<sup>44</sup> A transcrição de enzimas metabólicas (como CYP3A4) e de proteínas transportadoras (como a gp-P e OATP1B1) é regulada por recetores nucleares, sendo um dos mais importantes o recetor X do Pregnano (PXR), pelo que variações genéticas a este nível podem afetar a farmacocinética dos antirretrovirais.<sup>48</sup> Assim, o PXR, codificado pelo gene NR1I2, pode explicar a dupla influência na expressão de CYP3A4 e gp-P e consequências na biodisposição dos IPs. O SNP 63396C>T no gene NR1I2 parece alterar a expressão do PXR e a atividade do CYP3A4 *in vitro*, tendo sido associado a um aumento da atividade da CYP3A4 e a variações na exposição de atazanavir. Indivíduos homozigotos para o genótipo NR1I2-63396-T estão associados a uma eliminação de atazanavir mais rápida e extensa por alterarem a expressão dos seus genes-alvo como CYP3A4, SLCO1B1 e MDR1 que são conhecidos por estarem envolvidos na eliminação de atazanavir. Consequentemente, podem ser atingidos níveis subterapêuticos de fármaco.<sup>44,48</sup>

Os níveis plasmáticos de atazanavir são influenciados pelo transportador gp-P.<sup>47</sup> O polimorfismo mais comum e mais estudado no gene ABCB1 é a mutação 3435C>T no exão 26, esta tem sido associada a variações nos níveis plasmáticos de atazanavir independentemente da dose administrada.<sup>45,48</sup> Esta variante é uma *synonymous mutation*, isto é, afeta o código genético mas não leva a alteração do aminoácido.<sup>45</sup> Indivíduos em que este polimorfismo esteja presente estão sujeitas a menores concentrações plasmáticas de atazanavir, nos quais os homozigóticos 3435TT apresentam risco de níveis subterapêuticos deste fármaco.<sup>48</sup> Por outro lado, doentes homozigotos para o genótipo *wild-type* (3435CC) apresentam concentrações mais elevadas de atazanavir, comparativamente com os genótipos 3435CT e 3435TT.<sup>46</sup>

O tratamento com atazanavir e indinavir, outro IP, tem levado ao aparecimento de hiperbilirrubinémia não-conjugada numa proporção significativa de doentes, 20%-50% e 5-25%, respetivamente, e em cerca de 6% dos doentes sob aquela terapêutica desenvolve-se icterícia evidente. Estes efeitos adversos estão claramente associados a polimorfismos em genes que codificam a UGT1A1, enzima responsável pelo metabolismo da bilirrubina.<sup>46,47</sup> O risco é aumentado por polimorfismos no gene MDR1, descrito anteriormente, associado com elevados níveis plasmáticos de atazanavir, que tem inclusivamente sido proposto como um segundo mecanismo que afeta o risco de desenvolvimento deste efeito adverso na terapia com atazanavir.<sup>47</sup> Desta forma, tem sido demonstrado que os níveis de bilirrubina estão correlacionados diretamente com as concentrações plasmáticas de atazanavir e o risco de hiperbilirrubinémia grave é maior na presença do alelo UGT1A1\*28, principalmente para

homozigotos, que leva a uma menor atividade da UGT1A1.<sup>46,47</sup> Assim, a genotipagem de 3435 MDR1 e UGT1A1 antes de iniciar o tratamento com atazanavir pode ajudar a identificar os doentes com elevado risco de apresentarem concentrações plasmáticas de atazanavir demasiado elevadas e consequentemente hiperbilirrubinemia severa.<sup>47</sup>

Estudos recentes têm associado o polimorfismo 521T>C do gene SCLO1B1 do transportador de influxo hepático de fármacos, OATP1B1, com aumento da exposição ao lopinavir.<sup>44</sup> Maiores concentrações de lopinavir têm-se verificado em indivíduos homozigotos para esta variante.<sup>45</sup> Outros modelos de farmacocinética/farmacogenética sugeriram que 5% da variabilidade de lopinavir podem ser explicados por fatores genéticos.<sup>44</sup> No entanto, o significado clínico permanece incerto e mais estudos são necessários para confirmar esta associação e avaliar o impacto na farmacocinética de lopinavir.<sup>48</sup>

A TDM tem sido proposta para melhorar a resposta virológica em doentes com HIV. Os IPs respeitam quase todos os critérios para poderem ser candidatos à TDM, sendo que a relação entre as suas concentrações plasmáticas e a sua eficácia/toxicidade está claramente demonstrada na literatura. Tal como ficou evidenciado nos parágrafos anteriores, os IPs exibem uma grande variabilidade inter-individual nas suas concentrações plasmáticas e intracelulares causada pelos polimorfismos genéticos ao nível das suas enzimas metabolizadoras (CYP3A4) e gp-P bem como uma variabilidade intra-individual marcada (30%-45%) nas concentrações do fármaco no *steady-state*, o que os torna ótimos para serem submetidos à TDM. No entanto, existem estudos que têm-se mostrados contraditórios na aplicação da TDM nos IP na rotina clínica em doentes com HIV, principalmente em regimes potenciados por ritonavir.<sup>43</sup>

Assim, a utilização da TDM na presença de variabilidade induzida por alterações genéticas em indivíduos, determinadas através da farmacogenética, nos alvos responsáveis pela metabolização e distribuição poderá ser promissor na medida em que permite um ajuste de dose para evitar hiperbilirrubinemia e falha virológica, e contribuir para uma melhor segurança e eficácia do tratamento em doentes infetados com HIV.<sup>49</sup>

### 5.3. INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DOS NUCLEÓSIDOS (NRTIS)

---

O abacavir é um nucleósido análogo da guanósina, que atua como um inibidor da transcriptase reversa. A principal toxicidade limitativa do tratamento com abacavir é a síndrome de hipersensibilidade ao fármaco, caracterizada por episódios de febre, mal-estar, sintomas gastrointestinais e erupção cutânea.<sup>44</sup> Esta reação adversa aparece nas primeiras seis semanas de terapia com abacavir e é revertida aquando da suspensão do fármaco.<sup>46</sup> A

mortalidade e morbidade associada a este fármaco devem-se à reexposição pelo que é contraindicado em pessoas que já experimentaram estes sintomas.<sup>44</sup> Esta síndrome de hipersensibilidade ocorre em 5-8% dos doentes caucasianos que recebem o fármaco, enquanto que o risco em doentes negros é apenas de 3%.<sup>46</sup>

O sistema antigénio leucocitária humano (HLA) está envolvido na maioria das síndromes de hipersensibilidade ao fármaco. Dois estudos recentes avaliaram a possível associação entre os sistemas genótipos/haplótipos do HLA e síndrome de hipersensibilidade ao fármaco devido ao abacavir. Ambos associaram os haplótipos HLA-B\*5701, HLA-DR7 e HLA-DQ3 com a presença desta síndrome, resultados que têm sido comprovados em estudos observacionais subsequentes.<sup>46</sup>

Estes resultados incentivaram um ensaio clínico aleatorizado, duplo cego, multicêntrico e multinacional, que envolveu 1956 doentes de raça branca, designado de PREDICT-1.<sup>44,46,47</sup> Neste estudo, os doentes foram distribuídos aleatoriamente e submetidos a um *screening* do HLA-B\*5701 prospetivo, com subsequente exclusão da prescrição de abacavir em indivíduos com HLA-B\*5701 positivo (grupo de *screening* prospetivo), ou submetidos a abacavir sem *screening* prévio (grupo controlo). Para confirmar a suspeita de desenvolvimento da síndrome de hipersensibilidade ao abacavir, foi realizado um teste de sensibilidade cutânea. O *screening* prospetivo do HLA-B\*5701 preveniu reações de hipersensibilidade e reduziu a taxa de suspeita clínica de síndrome de hipersensibilidade ao fármaco.<sup>47</sup> Este foi o primeiro estudo a demonstrar a eficácia de um teste genético para reduzir a toxicidade de um fármaco em específico.<sup>44</sup>

Um segundo estudo, designado de SHAPE, envolveu doentes negros e brancos e demonstrou que todos eles apresentavam um teste de sensibilidade cutânea positivo compatível com história clínica de hipersensibilidade ao abacavir em transportadores de HLA-B\*5701.<sup>44</sup> Este estudo, ao contrário do PREDICT-1, permitiu também avaliar a eficácia do teste genético em pessoas negras.<sup>46</sup> Coletivamente, os estudos PREDICT-1 e SHAPE têm fornecido forte evidência da utilidade clínica do HLA-B\*5701 para evitar a hipersensibilidade ao abacavir.<sup>44</sup>

Torna-se evidente que o teste farmacogenético que envolve o *screening* do HLA-B\*5701 será eficaz em populações brancas, com uma alta sensibilidade e especificidade modesta. Também constitui uma técnica precisa e rentável que pode melhorar significativamente a terapia de abacavir na rotina clínica.<sup>2</sup> Muitas *guidelines* do tratamento de doentes infetados com HIV recomendam o *screening* do HLA-B\*5701, que deve ser realizado antes de iniciar a terapia com abacavir em todos os doentes, diminuindo o risco de

desenvolver a síndrome de hipersensibilidade ao fármaco em indivíduos para os quais este teste seja positivo, tornando, assim, a sua prescrição mais segura.<sup>46,47</sup>

A TDM não é geralmente recomendada para os NRTIs, visto que em contraste com os IPs e NNRTIs, os NRTIs não demonstram uma relação previsível entre a toxicidade/eficácia e a concentração plasmática.<sup>43</sup> Isto deve-se à curta semivida dos pro-fármacos NRTIs no plasma, uma vez que necessitam de ser fosforilados intracelularmente para serem ativados, bem como devido ao uso corrente de dois NRTI na ART. Assim, as concentrações intracelulares de NRTIs trifosfatados têm sido correlacionadas com a eficácia antiviral e o resultado clínico, mas não com as concentrações plasmáticas dos NRTIs. No entanto, a medição dos NRTIs trifosfatados a nível intracelular é dispendiosa, demorada e difícil, o que limita a sua aplicação.<sup>43,49</sup>

#### 5.4. PAPEL DA FARMACOGENÉTICA NA RESISTÊNCIA VIRAL ASSOCIADA À ART

---

A ART tem levado ao aparecimento de resistência viral, que pode potencialmente causar falha virológica e clínica a longo prazo. A resistência viral aumenta espontaneamente como resultado da transcriptase reversa ser propensa a erros, estimando-se que esta incorpora um nucleótido errado uma vez em cada 10000 pares de bases (isto é, uma vez em cada ciclo de replicação). Para além disso é ainda consequência da acumulação de mutações únicas ou múltiplas no genoma viral, gerando uma elevada diversidade de vírus HIV. Esta elevada taxa de mutações espontâneas pela transcriptase reversa tem sido atribuída à ausência de um mecanismo de verificação de leitura exonuclease 3'→5', não havendo correção dos erros. As mutações resistentes ocorrem tipicamente em genes que codificam para proteínas do vírus, como a transcriptase reversa, a integrase e a protease, as quais constituem alvos dos antirretrovirais, como NRTIs ou NNRTIs, inibidores da integrase e IPs, respetivamente. A eficácia destes inibidores pode ser reduzida decorrente dessas mutações, que levam à aquisição de resistência por provocarem alterações estruturais nos alvos destes fármacos, que em consequência reduzem a afinidade do antirretroviral para a sua proteína viral. Sob a pressão seletiva dos antirretrovirais, vírus resistentes são capazes de replicar melhor do que vírus sensíveis, sendo selecionados positivamente. Muitas mutações contra os alvos dos antirretrovirais têm sido identificadas e caracterizadas (Anexo I).<sup>45</sup>

A barreira genética para a resistência corresponde ao número de mudanças de nucleótidos que o vírus precisa acumular para se tornar resistente contra o fármaco antirretroviral. Uma elevada barreira genética indica que o vírus necessitará de mais mudanças genéticas para ser resistente. Por causa da elevada variabilidade entre as populações

virais, as barreiras genéticas podem ser diferentes para vários fármacos antirretrovirais, dependendo do genótipo viral e subtipo. Um exemplo, são os IPs que apresentam uma elevada barreira genética contra estirpes virais resistentes em comparação com os NRTIs e NNRTI.<sup>45</sup>

As mutações podem ser classificadas em primárias (*major*) ou secundárias (*minor*). As primeiras estão associadas a uma menor suscetibilidade viral a um ou mais fármacos, localizando-se normalmente em partes estruturalmente importantes e constantes de proteínas, comprometendo o *fitness* viral. Em contraste, as segundas, apresentam pouco ou nenhum efeito sobre a suscetibilidade viral. Normalmente ocorrem posteriormente às primárias, melhorando a perda do *fitness* viral provocada por estas. A acumulação destas, por vezes, pode levar a ligeiras reduções na suscetibilidade viral.<sup>45,50</sup>

A resistência viral é um fator que pode contribuir para a falha virológica, resultando no declínio no número de células CD4+ e no aumento dos níveis de RNA viral depois de iniciar a ART, com conseqüente desenvolvimento de um síndrome de imunodeficiência. O objetivo do tratamento é suprimir o quanto possível a replicação viral, reduzindo, assim, a probabilidade de surgir resistência. Se não existe replicação, não haverá mutações nem resistência. Esta resistência pode estar associada também à falta de adesão ao tratamento, que origina concentrações de fármacos subterapêuticas. No entanto, o comprometimento da absorção e do metabolismo dos fármacos pode também explicar a falha virológica.<sup>49</sup> Para além disso, alguns doentes podem ser primariamente infetados com um vírus que já possui resistências para alguns fármacos da ART, sendo designada de resistência primária.<sup>45,49</sup>

A TDM pode servir como ferramenta útil em conjunto com os testes de resistência em doentes sujeitos a tratamento prévio. Doentes em tratamento prévio podem ter diferentes estirpes virais resistentes.<sup>43</sup> A concentração mínima efetiva ( $C_{\min}$ ) é utilizada para guiar a TDM, cujo valor foi determinado assumindo que todos os doentes têm o vírus *wild-type*, ou seja, sem mutações de resistência ou suscetibilidade reduzida. Os testes para avaliar a resistência podem ser de dois tipos: fenotípicos e genotípicos.<sup>43,49</sup> Os primeiros quantificam *in vitro* a suscetibilidade de um isolado viral do doente, através da determinação da concentração de fármaco necessária para inibir 50% ( $IC_{50}$ ) da replicação.<sup>43</sup> O quociente de inibição (QI) dado pela razão entre  $C_{\min}$  e  $IC_{50}$ , é determinado por meio destes testes, sendo usualmente utilizado para controlo do tratamento em doentes HIV positivos.<sup>43,49</sup> No entanto, o elevado custo destes ensaios e a inexistência de métodos padronizados tem limitado a sua utilização.<sup>49</sup> Estudos recentes mostraram que as concentrações plasmáticas dos IPs e o número de mutações preveem a reposta dos IPs. Foi assim desenvolvido o QI genotípico (QIg), e que se define como o rácio de  $C_{\min}$  e o número de mutações virais, sendo estas últimas determinadas por testes de resistência genotípica, que são fáceis de usar e são uma abordagem mais custo-

efetiva.<sup>43,49</sup> A TDM e os testes de resistência genotípica são mais adequados para otimizar a resposta em doentes com resistência aos fármacos.<sup>43</sup>

Desta forma, a monitorização terapêutica pode ser uma estratégia em caso de falha virológica durante o tratamento com IPs. A resistência contra IPs geralmente desenvolve-se gradualmente e várias mutações, cerca de cinco, tem que estar presentes para resultar em resistência completa. No caso de poucas mutações, é possível ultrapassar a resistência aparente aumentando a dose/concentração do fármaco. Se ocorrer resistência completa aos IPs e o doente apresentar uma baixa concentração coloca-se em foco a farmacocinética e a otimização de um tratamento de segunda linha. No caso dos NNRTIs, apenas uma única mutação pode resultar em resistência completa e assim quando ocorre falha virológica, o aumento das concentrações do fármaco provavelmente não resultaria em efeito, embora este tenha sido questionado recentemente.<sup>49</sup> Assim, podemos verificar que o uso de testes de resistência combinados com a TDM pode apresentar vantagens para guiar a dose em situações de falha virológica.

## **6. REALIDADE ATUAL DOS CHUC**

---

Durante o meu estágio de Farmácia Hospitalar do CHUC, E.P.E. tive a oportunidade de visitar o Laboratório de Virologia no âmbito da minha monografia, com o objetivo de conhecer/contactar com aplicações da TDM em conjunto com a farmacogenética na prática atual do mesmo. Desta forma, foi-me transmitido que a única aplicação destas duas ferramentas nos CHUC, E.P.E. era feita a nível da ART, consistindo na combinação da monitorização da carga viral e contagem de células T CD4+ juntamente com a realização de testes de resistência viral, em indivíduos infetados com HIV.

A monitorização da ART baseia-se em alguns testes laboratoriais, com vista à avaliação da eficácia virológica e imunológica da mesma, que devem ser realizados antes e depois do início da terapêutica ou quando ocorre modificação da mesma. Os dois marcadores que são usados rotineiramente para avaliação da função imune e o nível de virémia incluem a contagem de células T CD4+ e a carga viral (RNA do vírus no plasma), respetivamente.<sup>51</sup>

A carga viral é o indicador mais importante para a monitorização da resposta à ART, visto estudos demonstrarem uma associação significativa entre a diminuição da virémia e a melhoria do resultado clínico. O ideal são valores não detetáveis ou abaixo de 20 cópias/mL de RNA viral, para os quais se verifica uma supressão viral ótima. Quando o valor de carga viral é superior a este estamos perante uma falha virológica, ou seja uma resposta subótima. É, então, necessário considerar a realização de um teste de sequenciação, mais propriamente um teste de resistência genotípica, para avaliar a resistência à terapêutica, detetando a

presença de mutações que conferem resistência à ART em genes virais relevantes, e assim selecionar um regime alternativo. Este deve ser instituído o mais depressa possível para evitar a acumulação progressiva de mutações resistentes.<sup>51</sup>

Nos CHUC, a sequenciação é feita apenas para os genes correspondentes à protease e à transcriptase reversa para detetar mutações conhecidas que possam causar resistência aos fármacos, nomeadamente os IPs, NRTIs e NNRTIs. Apenas se dá importância a mutações que influenciem a ligação do fármaco ao seu local de ação, por influenciar a resistência à terapêutica.

A técnica de sequenciação implica a comparação da sequência do vírus com a sequência *Wild-type*, sendo posteriormente emitido um relatório (Anexo II) onde se registam as resistências aos medicamentos que podem ser usados. O médico de acordo com este altera a terapia do doente.

Nos CHUC, são monitorizados com base na carga viral e contagem de leucócitos juntamente com testes de resistência viral em doentes infetados com HIV os seguintes fármacos: lamivudina, o abacavir, zidovudina, estavudina, didanosina, emtricitabina, tenofovir, rilpivirina. Os NNRTIs, como o efavirenz, a nevirapina e a etravina e os IPs como o atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir e tipranavir.

## 7. CONCLUSÃO

---

Dada a variabilidade a que a resposta aos fármacos está sujeita, a utilização de estratégias que possam ser úteis na monitorização dos fatores que a induzem torna-se fulcral para conseguir que os benefícios de uma terapia superem os riscos. Assim, a farmacogenética tem demonstrado ser uma ferramenta fundamental no que diz respeito à influência dos fatores genéticos, visto que a partir desta conseguimos detetar polimorfismos que possam provocar alterações na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, resultando em falha no tratamento ou reações adversas em determinados doentes. A aplicação na prática clínica de testes farmacogenéticos *a priori*, auxilia no diagnóstico médico e na definição da dose inicial a administrar, afastando erros decorrentes dos métodos de tentativa e erro, conseguindo uma terapia mais dirigida especificamente para cada indivíduo. Um exemplo da aplicação clínica desses testes, é a genotipagem do HLA-B\*5701 em doentes infetados com HIV, que tem sido recomendado para ser realizado antes da terapia com abacavir, evitando a ocorrência da síndrome de hipersensibilidade a fármacos. No entanto, algumas limitações/barreiras têm sido apontadas na utilização destas ferramentas como auxiliares na clínica, pelo que a utilização de

outras estratégias de individualização da terapia num indivíduo, com o objetivo de minimizar essas barreiras, pode ser útil.

Como uma área complementar à farmacogenética, a TDM, também auxilia o médico na individualização da dose, mas utilizando as concentrações de fármacos, intervindo em doentes que demonstrem concentrações acima ou abaixo do intervalo terapêutico alvo, com vista a evitar efeitos adversos e falta de eficácia no tratamento, respetivamente. Esta alternativa pode detetar fatores externos que contribuem para a variabilidade na resposta aos fármacos, para além dos genéticos, permitindo um acompanhamento mais global do doente na terapia. Doentes com HIV em tratamento com ART, beneficiam da utilização desta, principalmente os IPs e os NNRTIs.

Portanto, a TDM e os testes farmacogenéticos apresentam vantagens evidentes quando aplicadas em conjunto na monitorização da resposta da terapia de um doente em particular, visto que se complementam, apresentando um objetivo em comum que culmina na otimização da terapia de um indivíduo, aumentando a eficácia e a segurança de um tratamento. A combinação destas duas abordagens tem demonstrado ter um papel importante no tratamento em doentes infetados com HIV, particularmente em terapias que incluem o efavirenz e em situações de resistência aos antirretrovirais. Não obstante, mais estudos são necessários da aplicação destas nos cuidados de saúde dos doentes.

A nível dos CHUC, a aplicação não tem sido feita relativamente à TDM, mas consiste na combinação de dois marcadores de monitorização da terapia, a carga viral e a contagem dos leucócitos em combinação com testes de resistência, no tratamento com NNRTIs, NRTIs e IPs em situações de falha terapêutica.

## 8. BIBLIOGRAFIA

---

1. MARINI, F., BRANDI, M. L.- Pharmacogenetics of osteoporosis: future perspectives. **Calcified tissue international**. ISSN 1432-0827. 84:5 (2009) 337–347.
2. GERVASINI, G., BENÍTEZ, J., CARRILLO, J. A.- Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy. **European journal of clinical pharmacology**. ISSN 1432-1041. 66:8 (2010) 755–774.
3. PRIETO-PÉREZ, R., CABALEIRO, T., ABAD-SANTOS, F. - Cómo se establece la relevancia clínico-farmacológica de polimorfismos. **Actualidad en farmacología y terapéutica**. ISSN 1698-4277. 10:2 (2012) 91–94.
4. XIE, H., FRUEH, F. W. - Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. **Personalized Medicine**. ISSN 1741-0541. 2:4 (2005) 325–337.
5. METZGER, I. F., SOUZA-COSTA, D. C., TANUS-SANTOS, J. E. - Farmacogenética: Princípios, Aplicações e Perspectivas. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 39:4 (2006) 515–521.
6. LESKO, L. J., SCHMIDT, S. - Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. **Clinical pharmacology and therapeutics**. ISSN 1532-6535. 92:4 (2012) 458–466.
7. BAKHOUCHE, H., SLANAŘ, O. - Pharmacogenetics in clinical practice. **Prague medical report**. . ISSN 1214-6994. 113:4 (2012) 251–261.
8. HITCHINGS, A. W. - Monitoring drug therapy. **Medicine**. ISSN 13573039. 40:7 (2012) 376–381.
9. BUCLIN, T. *et al.* - Monitoring drug therapy. **British journal of clinical pharmacology**. ISSN 1365-2125. 73:6 (2012) 917–923.
10. ARONSON, J. K. - Biomarkers and surrogate endpoints. **British journal of clinical pharmacology**. ISSN 0306-5251. 59:5 (2005) 491–494.
11. GROSS, A. S. - Best practice in therapeutic drug monitoring. **British journal of clinical pharmacology**. ISSN 0306-5251. 52:Suppl 1 (2001) 5S–10S.
12. GHICULESCU, R.A. - Therapeutic drug monitoring : which drugs , why , when and how to do it. **Australian Prescriber**. 31:2 (2008) 42–44.
13. CORRONDO, A. P. – **Boletim do CIM: Monitorização Terapêutica de Fármacos. Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. Nº95 (2010), p.1-2. [Acedido a 10 de Março de 2014] Disponível na Internet: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/>.

14. LUCAS, C., DONOVAN, P. - "Just a repeat" - When drug monitoring is indicated. **Australian family physician**. ISSN 0300-8495. 42:1/2 (2013) 18–22.
15. MA, Q., LU, A. Y. H.- Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. **Pharmacological reviews**. ISSN 1521-0081. 63:2 (2011) 437–459.
16. BAUMANN, P. *et al.* - The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. **Dialogues in clinical neuroscience**. ISSN 1294-8322. 7:3 (2005) 231–247.
17. WIDMER, N. *et al.* - Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique clinique. **Prescription médicamenteuse**. ISSN 1660-9379. 165:27 (2008) 1649–1660.
18. KANG, J., LEE, M. - Overview of therapeutic drug monitoring. **The Korean journal of internal medicine**. ISSN 1226-3303. 24:1 (2009) 1–10.
19. DIPIRO, J. T., SPRUILL W. J., WADE, W.E., BLOUIN R. A., PRUEMER, J. M. - **Concepts in Clinical Pharmacokinetics** [Em linha]. 5ªEd. United States: ASHP, 2010. [Acedido a 9 Março de 2013] Disponível na Internet:<<http://books.google.pt/books:>>. ISBN 978-1-58528-241-8.
20. WALSON, P. D. - Therapeutic drug monitoring in special populations. **Clinical chemistry**. ISSN 0009-9147. 44:2 (1998) 415–419.
21. ENSOM, M. H. H.; CHANG, T. K. H.; PATEL, P. - Pharmacogenetics: the therapeutic drug monitoring of the future? **Clinical pharmacokinetics**. ISSN 0312-5963. 40:11 (2001) 783–802.
22. CREWS, K. R. *et al.* - Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service. **American journal of health-system pharmacy**. ISSN 1535-2900. 68:2 (2011) 143–150.
23. SHAW L., BURCKHART G. - **Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics interface considerations**. In: VALDES R. Jr., PAYNE D. A., LINDER M. W. Laboratory medicine practice guidelines: Laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Washington: National Academy of Clinical Biochemistry, 2010. p. 29-34.
24. VENTOLA, C. L. - Pharmacogenomics in clinical practice: reality and expectations. **P & T : a peer-reviewed journal for formulary management**. . ISSN 1052-1372. 36:7 (2011) 412–450.
25. BOTTILLO, I., MORRONE, A., GRAMMATICO, P.- Pharmacogenetics in the Era of Next Generation Sequencing. **Journal of Pharmacovigilance**. ISSN 23296887. 1:109 (2013) 2–4.

26. INGELMAN-SUNDBERG, M., RODRIGUEZ-ANTONA, C. - Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**. ISSN 0962-8436. 360:1460 (2005) 1563–1570.
27. PEDRO, A., SIMÕES, S. – **Boletim do CIM: Importância da Farmacogenómica. Revista da Ordem dos Farmacêuticos**. Nº103 (2012). [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/>.
28. IDRISSI, M. J. *et al.* - [Pharmacogenetics: what about Morocco?]. **The Pan African medical journal**. ISSN 1937-8688. 14:143 (2013) 1-4.
29. PESSÔA, R. F., NÁCUL, F. E., NOËL, F. – Farmacogenética e Farmacogenômica. Evidências de como a genética pode influenciar a eficácia de fármacos e a busca por novos alvos farmacológicos. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**. ISSN 2318-9312. 18:11/12 (2006) 41–48.
30. HERRERO, J. M., BOSÓ, V., ROJAS, L., BEA, S., PLUMED, S. J., HERNÁNDEZ, J., POVEDA, L. J., ALIÑO, F. S.- **Practical Pharmacogenetics and Single Nucleotide Polymorphisms ( SNPs ) in Renal Transplantation**. In: RATH, T., Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation. InTech, 2013. ISBN: 978-953-51-0985-3. p. 288-307.
31. LEE, N. H. - Pharmacogenetics of drug metabolizing enzymes and transporters: effects on pharmacokinetics and pharmacodynamics of anticancer agents. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**. ISSN 1875-5992. 10:8 (2010) 583–592.
32. LOBO, L. O., NACHTY GAL, R. T. - Farmacogenómica en la práctica clínica. **Rev. Med. Clin. Condes**. 23:5 (2012) 616–621.
33. VAIPOULOU, A., GAZOULI, M., KARIKAS, G. A. - Pharmacogenomics: current applications and future prospects towards personalized therapeutics. **Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology**. ISSN 1107-0625. 18:3 (2013) 570–578.
34. GLADDING, P. A. - Clinical applications of pharmacogenetics: present and near future. **Cleveland Clinic journal of medicine**. . ISSN 1939-2869. 80:8 (2013) 477-482.
35. BLAKEY, J. D., HALL, I. P. - Current progress in pharmacogenetics. **British journal of clinical pharmacology**. . ISSN 1365-2125. 71:6 (2011) 824–831.
36. TOOMULA, N. *et al.* - Pharmacogenomics- Personalized Treatment of Cancer, Diabetes and Cardiovascular Diseases. **Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics**. ISSN 21530645. 3:107 (2011) 1-6.

37. GUPTA, V., DAS, S., SINGH, A. - An Aid to Optimize Drug Response - TDM . **The Pacific Journal of Science and Technology**. 13:2 (2012) 313–317.
38. CATTANEO, D., PERICO, N., REMUZZI, G. - From Pharmacokinetics to Pharmacogenomics: A New Approach to Tailor Immunosuppressive Therapy. **American Journal of Transplantation**. ISSN 16006135. 4:3 (2004) 299–310.
39. SJÖQVIST, F., ELIASSON, E. - The convergence of conventional therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing in personalized medicine: focus on antidepressants. **Clinical pharmacology and therapeutics**. ISSN 0009-9236. 81:6 (2007) 899–902.
40. WARE, N. - The role of genetics in drug dosing. **Pediatric nephrology (Berlin, Germany)**. ISSN 1432-198X. 27:9 (2012) 1489–1498.
41. JANNETTO, P. J., BRATANOW, N. C. - Utilization of pharmacogenomics and therapeutic drug monitoring for opioid pain management. **Pharmacogenomics**. ISSN 1744-8042. 10:7 (2009) 1157–1167.
42. RELLING, M. V., KLEIN, T. E. - CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. **Clinical pharmacology and therapeutics**. ISSN 1532-6535. 89:3 (2011) 464–467.
43. PRETORIUS, E., KLINKER, H., ROSENKRANZ, B. - The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. **Therapeutic drug monitoring**. ISSN 1536-3694. 33:3 (2011) 265–274.
44. PAVLOS, R., PHILLIPS, E. J. - Individualization of antiretroviral therapy. **Pharmacogenomics and personalized medicine**. ISSN 1178-7066. 5 (2012) 1–17.
45. MICHAUD, V. *et al.* - The dual role of pharmacogenetics in HIV treatment: mutations and polymorphisms regulating antiretroviral drug resistance and disposition. **Pharmacological reviews**. ISSN 1521-0081. 64:3 (2012) 803–833.
46. VIDAL, F. *et al.* - Pharmacogenetics of adverse effects due to antiretroviral drugs. **AIDS reviews**. ISSN 1698-6997. 12:1 (2010) 15–30.
47. TOZZI, V. - Pharmacogenetics of antiretrovirals. **Antiviral research**. ISSN 1872-9096. 85:1 (2010) 190–200.
48. BARCO, E. A., NÓVOA, S. R. - The Pharmacogenetics of HIV Treatment: A Practical Clinical Approach. **Journal of Pharmacogenomics & Pharmacoproteomics**. 4:1 (2013) 1-10.
49. JUSTESEN, U. S. - Therapeutic drug monitoring and human immunodeficiency virus (HIV) antiretroviral therapy. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**. ISSN 1742-7835. 98:1 (2006) 20–31.

50. Stanford University - **HIV Drug Resistance Database** [Em linha]. [Acedido a 20 de Junho de 2014]. Disponível em WWW:<URL:[http://hivdb.stanford.edu/pages/FAQ/FAQ\\_answers.html](http://hivdb.stanford.edu/pages/FAQ/FAQ_answers.html)>.
51. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – **Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents**. Maryland: Bethesda, Department of Health and Human Services (DHHS), 2013, 5/1/2014. [Acedido a 20 de Junho de 2014]. Disponível na Internet: <http://aidsinfo.nih.gov/>.

## ANEXO I

LISTA DAS PRINCIPAIS MUTAÇÕES CONTRA OS FÁRMACOS  
ANTIRRETROVIRAIS MAIS COMUNS

Reverse Transcriptase Mutations	Antiretroviral Drug
M41L	Abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
A62V	Lamivudine, emtricitabine, abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
D67N	Abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
K65R/N	Lamivudine, emtricitabine, abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine
T69D/Ins	Lamivudine, emtricitabine, abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
K70R/E/G	Stavudine, zidovudine
L74V/I	Abacavir, didanosine
V75I/T/M	Abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine
F77L	Abacavir, didanosine, stavudine, zidovudine
Y115F	Abacavir, tenofovir/tenofovir DF
F116Y	Abacavir, didanosine, stavudine, zidovudine
Q151M	Lamivudine, emtricitabine, abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
M184V/I	Lamivudine, emtricitabine, abacavir, didanosine
L210W	Abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
T215F/Y	Abacavir, didanosine, tenofovir/tenofovir DF, stavudine, zidovudine
K219Q/E	Stavudine, zidovudine
<b>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</b>	
A98G	Nevirapine, delavirdine, etravirine
L100I	Nevirapine, delavirdine, etravirine
K101E/P	Nevirapine, delavirdine, etravirine
K103N/S	Nevirapine, delavirdine, etravirine
V106A/M	Nevirapine, delavirdine, etravirine
V108I	Nevirapine, delavirdine, etravirine
V179D/E/F	Nevirapine, delavirdine, etravirine
Y181C/I/V	Nevirapine, delavirdine, etravirine
Y188L/H/C	Nevirapine, delavirdine, etravirine
G190A/S/E	Nevirapine, delavirdine, etravirine
P225H	Etravirine
F227L/C	Nevirapine, delavirdine, etravirine
M230L	Nevirapine, delavirdine, etravirine
P236L	Delavirdine
K238T	Nevirapine, delavirdine, etravirine
<b>Protease inhibitors</b>	
L23I	Nelfinavir
L24I	Atazanavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R
D30N	Nelfinavir
V32I	Darunavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, tipranavir/R
L33F	Atazanavir/R, darunavir/R, fosamprenavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, tipranavir/R
M46L/L	Atazanavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, tipranavir/R
I47V/A	Atazanavir/R, darunavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, tipranavir/R
G48V/M	Atazanavir/R, Lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R
I50L/V	Atazanavir/R, darunavir/R, fosamprenavir/R, lopinavir/R
F53L	Atazanavir/R, indinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R
I54V/T/A/L/M	Atazanavir/R, darunavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R, tipranavir/R
G73S/T	Atazanavir/R, darunavir, fosamprenavir/R, indinavir, nelfinavir, saquinavir/R
L76V	Darunavir, fosamprenavir/R, indinavir, lopinavir/R
V82A/T/F/S	Atazanavir/R, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R, tipranavir/R
I84V/A/C	Atazanavir/R, darunavir, fosamprenavir/R, indinavir, lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R, tipranavir/R
N88D/S	Atazanavir/R, indinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R
L90M	Atazanavir/R, darunavir, fosamprenavir/R, indinavir/R, lopinavir/R, nelfinavir, saquinavir/R, tipranavir/R
<b>Integrase inhibitors</b>	
T66I/A/K	Elvitegravir
E92Q	Raltegravir/elvitegravir
F121Y	Raltegravir/elvitegravir
E138A/K	Raltegravir/elvitegravir
G140S	Raltegravir/elvitegravir
Y143R/C/H	Raltegravir
S147G	Raltegravir/elvitegravir
Q148H/R/K	Raltegravir/elvitegravir
S153Y	Elvitegravir
N155H/S	Raltegravir/elvitegravir
R263K	Elvitegravir

Data from Rhee et al. (2003) and Shafer (2006).

## ANEXO II

### EXEMPLO DE UM PERFIL DE RESISTÊNCIA DE UM DOENTE DOS CHUC COM HIV-1 E CARGA VIRAL <20 CÓPIAS/ML

<b>Inibidores da Protease</b>			
<b>Mutação Resistente Major (IP)</b>	Nenhuma	Atazanavir Darunavir	Suscetível Suscetível
<b>Mutação Resistente Minor (IP)</b>	A71T	Fosamprenavir Indinavir	Suscetível Suscetível
<b>Outras mutações</b>	G17D/E, E35D, I62V, L63P	Lopinavir Nelfinavir Saquinavir Tipranavir	Suscetível Suscetível Suscetível Suscetível
<b>Inibidores da Transcriptase Reversa análogos dos nucleósidos/nucleótidos e não análogos</b>			
<b>Mutação Resistente (NRTIs)</b>	K70K/N	Abacavir Zidovudina	Resistência potencial de baixo nível Suscetível
<b>Mutação Resistente (NNRTIs)</b>	Nenhuma	Estavudina Didanosina	Resistência potencial de baixo nível Resistência potencial de baixo nível
<b>Outras mutações</b>	K30Q, K32G, A33C, L34T, V35L, E36N, I37F, K122E, R211K	Emtricitabina Tenofovir Efavirenz Etravina Nevirapina Rilpivirina	Resistência potencial de baixo nível Resistência potencial de baixo nível Suscetível Suscetível Suscetível Suscetível