



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS E  
TECNOLOGIA**

Departamento de Química e Farmácia

**INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÓMICA NA  
TERAPÊUTICA COM ANTIPSICÓTICOS EM DOENTES  
ESQUIZOFRÉNICOS**

Sara Isabel Baptista Margalha

Nº37069

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2013



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

**FACULDADE DE CIÊNCIAS E  
TECNOLOGIA**

Departamento de Química e Farmácia

**INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÓMICA NA  
TERAPÊUTICA COM ANTIPSICÓTICOS EM DOENTES  
ESQUIZOFRÉNICOS**

Sara Isabel Baptista Margalha

Nº37069

Monografia orientada pela Prof. Doutora Vera Ribeiro Marques

2013

# **INFLUÊNCIA DA FARMACOGENÓMICA NA TERAPÊUTICA COM ANTIPSICÓTICOS EM DOENTES ESQUIZOFRÊNICOS**

## **Declaração de autoria do trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

*Copyright Sara Isabel Baptista Margalha*

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## Resumo

Os antipsicóticos são fármacos usados no tratamento sintomático dos transtornos psiquiátricos nomeadamente na esquizofrenia, na fase maníaca do transtorno bipolar e em outras doenças psicóticas idiopáticas agudas. O transtorno psicótico mais comum é a esquizofrenia que afeta 25 milhões de pessoas em todo o mundo. <sup>[1,2]</sup>

Os antipsicóticos são classificados em típicos e atípicos, os antipsicóticos típicos têm elevada afinidade para os recetores da dopamina D<sub>2</sub>, estes produzem frequentemente efeitos extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos têm menor afinidade para os recetores da dopamina D<sub>2</sub>, tendo menor probabilidade de provocar efeitos extrapiramidais. No entanto são antagonistas do recetor  $\alpha$ 1-adrenérgico e  $\alpha$ 2-adrenérgico, D<sub>4</sub>, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, colinérgicos e histamínicos H<sub>1</sub>. <sup>[7]</sup>

A ausência de resposta à medicação é um problema comum em psiquiatria, em cerca de 30% dos doentes com esquizofrenia ocorre falha terapêutica com estes fármacos. <sup>[5]</sup> Os antipsicóticos têm uma eficácia limitada com uma resposta incompleta a nível dos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia. Ocorre variabilidade interindividual na resposta terapêutica destes fármacos bem como na ocorrência de efeitos adversos, sendo que uma parte desta variabilidade é devida a factores genéticos. <sup>[3,4]</sup>

Os genes responsáveis pela variabilidade na resposta a estes fármacos são genes do metabolismo principalmente enzimas citocromo P450, alvos terapêuticos nomeadamente recetores da serotonina e da dopamina e os transportadores de neurotransmissores. <sup>[6]</sup> Esta monografia tem como objetivo estudar os polimorfismos nestes genes que são responsáveis pela variabilidade na resposta ao tratamento.

**Palavras-chave:** Antipsicóticos, esquizofrenia, Farmacogenómica, polimorfismo

## ABSTRACT

The antipsychotics are pharmaceuticals used in the symptomatic treatment of psychiatric disorders including schizophrenia, in the manic phase of bipolar disorder and other acute idiopathic psychotic diseases. The most common psychotic disorder is schizophrenia, which affects 25 million people worldwide.

The antipsychotics are classified in typical and atypical, the typical antipsychotics have high affinity for the dopamine D2 receptors, and often produce extrapyramidal effects. Atypical antipsychotics have lower affinity for the dopamine D2 receptors, and are less likely to cause extrapyramidal effects. They are, however, antagonists of the  $\alpha_1$  and  $\alpha_2$ -adrenergic receptor, D4, 5HT-2A, 5HT2C, cholinergics and H1 antihistamines.

The absence of response to medication is a common problem in Psychiatry, in approximately 30% of patients with schizophrenia, therapeutic failure occurs with these pharmaceuticals. The antipsychotics have a limited effectiveness with an incomplete response at the level of negative and cognitive symptoms of schizophrenia. Interindividual variability occurs in therapeutic response to these pharmaceuticals, as well as in the occurrence of adverse effects, being a part of this variability due to genetic factors.

The genes responsible for the variability in response to these pharmaceuticals are metabolism genes mainly cytochrome P450 enzymes, therapeutic targets such as serotonin and dopamine receptors and neurotransmitters transporters. This monograph aims to study the polymorphisms in genes that are responsible for the variability in response to treatment.

**Keywords:** Antipsychotic, schizophrenia, pharmacogenomics; polymorphism.

## Índice

Resumo	4
Abstract	5
Abreviaturas	11
Introdução	14
1-A doença	16
1.1-Psicose	16
1.2-Esquizofrenia	16
1.3-Sinais e Sintomas	16
1.4 – Epidemiologia	17
1.5- Características demográficas	18
1.6- Etiologia	19
1.6.1-Teoria neuroquímica	19
1.6.2 – Hipótese da dopamina	19
1.6.3- Hipótese da serotonina	20
1.6.4 – Hipótese do ácido gama-aminobutírico	21
1.6.5- Hipótese do glutamato	21
1.6.6-Teoria do neurodesenvolvimento	22
1.6.7-Fatores genéticos	23
1.6.8-Fatores ambientais	24
2- Antipsicóticos	25
2.1-Mecanismo de ação de antipsicóticos típicos	26
2.2-Mecanismo de ação de antipsicóticos atípicos	27
2.3-Efeitos adversos dos antipsicóticos	27
2.4 – Tratamento da esquizofrenia	30
3-Variantes nos genes que codificam enzimas do metabolismo dos antipsicóticos	31
3.1-Variantes genéticas no CYP2D6	32
3.2-Variantes genéticas no CYP1A2	45
3.3-Variantes genéticas no CYP3A	55
4- Variantes no alvo terapêutico dos antipsicóticos: farmacodinâmica	60
4.1-Polimorfismos no sistema dopaminérgico e eficácia terapêutica	61
4.1.1-Polimorfismos no DRD2	61
4.1.2-Polimorfismos no DRD3	68
4.1.3-Polimorfismos no DRD4	71

4.1.4- Polimorfismos no DRD1_____	75
4.2-Polimorfismos no sistema dopaminérgico e o aparecimento de efeitos adversos_____	76
4.2.1- Associação entre discinesia tardia e polimorfismos no recetor D_____	76
4.2.2- Associação entre discinesia tardia e polimorfismos no recetor D3_____	78
4.3- Associação entre aumento de peso e polimorfismos no recetor D2_____	81
4.4 – Associação entre hiperprolactinémia e polimorfismos no recetor D2_____	82
4.5 – Polimorfismos no sistema serotoninérgico e eficácia terapêutica_____	84
4.5.1- Polimorfismos no recetor HTR <sub>2A</sub> _____	84
4.5.2 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>2C</sub> _____	89
4.5.3 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>3</sub> _____	91
4.5.4 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>5</sub> _____	93
4.5.5 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>6</sub> _____	93
4.5.6 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>7</sub> _____	95
4.5.7 – Polimorfismos no recetor HTR <sub>1</sub> _____	95
4.6-Polimorfismos no sistema serotoninérgico e aparecimento de efeitos adversos_____	97
4.6.1-Associação entre o aparecimento de discinesia tardia e o recetor 5-HT_____	98
5-Variantes nos Transportadores_____	104
5.1-Polimorfismos no transportador da dopamina e eficácia terapêutica_____	104
5.2- Polimorfismos no transportador da dopamina e efeitos extrapiramidais_____	105
5.3-Polimorfismos no transportador da serotonina e eficácia terapêutica_____	106
5.4-Polimorfismos no transportador da serotonina e efeitos extrapiramidais_____	110
6-Conclusão_____	111
Bibliografia_____	112

## **Índice De Figuras**

Figura 1.1 – Via dopaminérgica_____	20
Figura 1.2 – Via serotoninérgica_____	21
Figura 2.1 – Bloqueio do recetor da dopamina_____	25
Figura 2.2 - Esquema de tratamento da esquizofrenia_____	30
Figura 3.1 – Importância relativa dos citocromos P450 no metabolismo de fármacos_____	31
Figura3.2 - Concentração plasmática de zuclopentixol em PM e EM_____	33
Figura3.3- Concentração de haloperidol em função do genótipo do gene CYP 2D6_____	34
Figura 3.4 – Medida dos sintomas extrapiramidais em indivíduos com 0, 1, 2 ou mais de 2 alelos ativos para o gene CYP2D6_____	35

Figura 3.5 - Inibição estereosseletiva por quinidina e cetoconazol na formação 9-hidroxiiperidona	36
Figura 3.6 - Resposta ao tratamento com risperidona, dose oral e níveis plasmáticos	38
Figura 3.7- Concentração plasmática de clozapina em PM e EM para o CYP2D6	39
Figura 3.8 – Impacto do polimorfismo G/A do CYP1A2 (na posição 2964, região 5´) sobre a concentração de haloperidol	46
Figura 3.9 – Impacto do polimorfismo C/A do CYP1A2 (no intrão 1 na posição 734) sobre a concentração de haloperidol	47
Figura 3.10 – Concentração plasmática de olanzapina em função do genótipo CYP 1A2	51
Figura 3.11 -Frequências genotípicas para o CYP1A2, UGT1A4 e MDR1	52
Figura 3.12 - Escala AIMS para os diferentes genótipos do CYP1A2	53
Figura 3.13 – Metabolismo do haloperidol pelas enzimas do citocromo P450	56
Figura 3.14 – AUC da clozapina quando administrada sozinha ou em combinação com a Eritromicina	58
Figura 4.1 - Estrutura do recetor D2 humano e os polimorfismos estudados	63
Figura 4.2 – Tempo de resposta à medicação antipsicótica	64
Figura 4.3 – Características dos estudos avaliados na meta-análise	68
Figura 4.4 – Frequência dos alelos com 2,4 e 7 repetições para o polimorfismo no exão 3 em populações Ashkenazi and Non-Ashkenazi	72
Figura 4.5 – Informação de OR para cada estudo incluído nesta meta-análise sobre polimorfismos no gene DRD2 e o aparecimento de TD	76
Figura 4.6 – Pontuação média na escala AIMS em função do genótipo	78
Figura 4.7 - Estudos incluídos na meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo Ser9-gly no gene DRD3 e o aparecimento de TD	80
Figura 4.8 – Polimorfismos no gene DRD2e BWG	81
Figura 4.9 – Descrição das variantes nos Recetores 5-HT <sub>3</sub>	91
Figura 4.10 – Análise descritiva das variantes 5-HT <sub>3A</sub> e 5-HT <sub>3B</sub>	92
Figura 4.11 – Influência do polimorfismo 1019C/G nos sintomas positivos e negativos	95
Figura 4.12 – Efeitos adversos observados após tratamento com olanzapina em função do genótipo para o polimorfismo rs7997012	97
Figura 4.13 - Estudos sobre o polimorfismo C759T e o aumento de peso	102

## Índice De Quadros

Quadro 1.1 – Monoaminas cerebrais	19
Quadro 1.2 - Vias dopaminérgica centrais e suas funções	20
Quadro 2.1 – Antipsicóticos típicos	26
Quadro 2.2-Dose equivalente de clorpromazina	26
Quadro 2.3- Antipsicóticos atípicos	27
Quadro 2.4 - Efeitos adversos dos antipsicóticos típicos	28
Quadro 2.5 – Parâmetros farmacocinéticos dos antipsicóticos	29
Quadro 3.1- Os citocromos P450 e o metabolismo de antipsicóticos	32
Quadro 3.2- Frequência dos alelos mais prevalentes do CYP 2D6 em diferentes grupos étnicos	32
Quadro 3.3 – Percentagem de pessoas com o genótipo EM, PM e UM	40
Quadro 3.4 – Distribuição do genótipo para o CYP 2D6 nos 45 doentes esquizofrênicos	42
Quadro 3.5- Distribuição das frequências alélicas /genotípicas para pessoas com e sem TD	43
Quadro 3.6 – Média de pontuação na escala AIMS em função do genótipo para os doentes com TD	46
Quadro 3.7 – Comparação da concentração de haloperidol, HR e da clearance de haloperidol em fumadores e não fumadores	45
Quadro 3.8 – Aumento da concentração de Tioridazina e seus metabolitos	48
Quadro 3.9 - Fatores que influenciam a variabilidade na concentração plasmática de Olanzapina	51
Quadro 3.10- Pontuação AIMS de acordo com a distribuição do genótipo	53
Quadro 3.11 - Distribuição genotípicas para o CYP1A2 1545 C→T nos doentes com TD (TD-Y) e sem TD (TD-N)	54
Quadro 3.12 – Distribuição das frequências alélicas/genotípicas para pessoas com/sem TD	54
Quadro 3.13 – Média de pontuação na escala AIMS em função do genótipo para os doentes que apresentaram TD fumadores e não fumadores	55
Quadro 3.14- Conversão metabólica do haloperidol pelo CYP 2D6 e CYP3A4	56
Quadro 3.15 – Frequência genotípicas para o CYP 3A no grupo de doentes resistentes e não resistentes ao tratamento	57
Quadro 3.16 – Dose de clozapina, itraconazol administrada e concentração plasmática de clozapina e desmetil-clozapina	57
Quadro 4.1-Recetor DRD2 e alterações na pontuação da escala PANSS	62

Quadro 4.2 - Frequência dos dois polimorfismos em doentes que responderam ao tratamento e em doentes que não responderam	63
Quadro 4.3 – Polimorfismos associados com a resposta à risperidona	65
Quadro 4.4 - Pontuação na escala PANSS no início do tratamento e após 4 semanas	67
Quadro 4.5 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene DRD2 e a resposta terapêutica	68
Quadro 4.6 – Resumo de alguns dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene DRD3 e a resposta terapêutica	70
Quadro 4.7 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise sobre associação ente os polimorfismos no intrão 1 do gene DRD4 e a resposta ao tratamento	74
Quadro 4.8 – Resumo de alguns estudos realizados na meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo 48 pb do gene DRD4 e a resposta terapêutica	75
Quadro 4.9 – Resumo de alguns dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene DRD2 e o aparecimento de TD	77
Quadro 4.10 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo Ser9-gly no gene DRD3 e o aparecimento de TD	78
Quadro 4.11 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene DRD3 e o aparecimento de TD	79
Quadro 4.12 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene DRD3 e o aparecimento de TD	81
Quadro 4.13 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise sobre a associação entre polimorfismos no gene HTR <sub>2A</sub> e a resposta terapêutica	85
Quadro 4.14- SNP associados a alterações na escala PNASS	89
Quadro 4.15- Estudos de associação entre o aparecimento de TD polimorfismos nos genes DRD3, HTR <sub>2</sub>	100

## **Abreviaturas**

AAD - Descarboxilase de aminoácidos aromáticos

ADR - Reações adversas a fármacos (Adverse drug reactions)

AIMS-Escala de movimento involuntário anormal (Abnormal Involuntary Movement Scale)

AKT1 – Gene que codifica para a proteína cinase serina/treonina

ANKK1-Ankyrin repeat and kinase domain containing 1

AUC – Área sobre a curva

BNEG - Negative symptom subscale

BPOS – Positive symptom subscale

BPRS- Brief Psychiatric Rating Scale

BWG - Aumento do peso corporal (Body weight gain)

C/D - Razão de concentração em função da dose

CGIS-Clinical Global Impression Scale

C<sub>max</sub> – Concentração máxima

COMT - Catecol-o-metiltransferase

CYP – citocromo P450

CYP1A2 – Citocromo P450, família 1, subfamília A, polipéptido 2

CYP2C19 – Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipéptido 19

CYP2C9 – Citocromo P450, família 2, subfamília C, polipéptido 9

CYP2D6 – Citocromo P450, família 2, subfamília D, polipéptido 6

CYP3A4 – Citocromo P450, família 3, subfamília A, polipéptido 4

CYP3A5 – Citocromo P450, família 3, subfamília A, polipéptido 5

D1-5- Recetor da dopamina tipo 1-5

DAAO - D-aminoácido oxidase

DAT ou SLC 6A3 – Transportador da dopamina

DOPA - Dihidroxifenilalanina

DRD1-5- Gene recetor da dopamina tipo 1-5

DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edn

DTNBP1 – Disbindina

EM – Metabolizadores extensivos

EPS - Sintomas extrapiramidais

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GAD – Descarboxilase do ácido glutâmico

GAF - Global Assessment of Functioning scale  
GAS - Global Assessment Scale  
GNB3-Proteína G subunidade beta-3  
GRS4 - Regulador de sinalização da proteína  
GSTM1, GSTT1 – Genes da família das glutathione S-transferases  
H1 – Recetor histamínico do tipo 1  
HIV/SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Humana  
HP+ - Haloperidol piridínio  
HR – Haloperidol reduzido  
HSDS - Hillside Simpson Dyskinesia Scale  
HTP – Tetrahidropiridina  
HTR<sub>2.5</sub> – Gene do recetor da serotonina do tipo 2-5  
HVA - Ácido homovalínico  
IM – Metabolizadores intermédios  
IMC – Índice de massa corporal  
LD - Desequilíbrio de ligação (Linkage disequilibrium)  
M1- Recetor muscarínico  
MDR1 - – Proteína de resistência a fármacos (Multidrug resistance protein)  
MHPG - 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol  
MnSOD - Superóxido desmutase  
NMDA - N-metil D-Aspartato  
NRG1 - Gene da neurógliã  
PANSS -Positive and Negative Syndrome Scale,  
PCP- Fenilciclidina  
PCR- Reação em cadeia da polimerase (Polymerase chain reaction)  
PM – Metabolizadores lentos  
PRODH – prolina desidrogenase  
RMC - Rácio metabólico da cafeína  
RMN - Ressonância magnética nuclear  
SANS - Scale for Assessment of Negative Symptoms  
SAS -Simpson and Angus scale  
SNP - Polimorfismo de um único nucleótido (Single Nucleotide Polymorphism)  
TAC - Tomografia axial computadorizada  
TD - Discinesia tardia

TDIT - Discinesia do tronco-membro

TDOF- Discinesia orofacio-lingual

TEFI-Tomografia por emissão de fótons isolados

TEP - Tomografia emissora de positrões

TH- Tirosina hidroxilase

TPH1 -Triptofano hidroxilase

UM – Metabolizadores ultrarrápidos

VNTR – Número variável de repetições

$\alpha$ 1 – Recetor alfa adrenérgico do tipo 1

$\alpha$ 2 - Recetor alfa adrenérgico do tipo 2

5-HT – Recetor da 5-hidroxitriptamina/ serotonina

5-HT<sub>1-7</sub>- Recetor da serotonina tipo 1-7

5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> - Recetor da serotonina subtipo 1A e 1D

5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2c</sub> – Recetor da serotonina subtipo 2A e 2C

5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>3b</sub>, 5-HT<sub>3c</sub>, 5-HT<sub>3D</sub>, 5-HT<sub>3E</sub> - Recetor da serotonina subtipo 3A,3B,3C,3D,3E

5-HTT ou SLC6A4 – Transportador de serotonina

## Introdução

A esquizofrenia é uma doença grave que afeta 1% da população mundial, as pessoas com esta doença têm taxa de suicídio 20 vezes superior e vivem em média 20% menos que o resto da população. É pois uma doença que traz consigo custos sociais elevados tanto a nível de hospitalizações e medicação como também custos indiretos que engloba problemas familiares e falta de produtividade. O tratamento com antipsicóticos leva a melhorias na sintomatologia em 70% dos doentes sendo que em 30% ocorre falha terapêutica. As baixas taxas de resposta são explicadas pela heterogeneidade clínica, incerteza no diagnóstico, comorbidade, fatores ambientais, sociais e fatores genéticos. Apesar dos efeitos adversos dos antipsicóticos se sentirem logo após a primeira administração do fármaco, a sua eficácia só começa a ser sentida 4-12 semanas após o início do tratamento. O tempo desde o início do tratamento até ao seu efeito é importante uma vez que as pessoas têm sintomas psicóticos perturbadores, ocorre disfunção social, morbidade médica, abuso de drogas e, em uma parte significativa dos casos cometem suicídio. <sup>[8]</sup>

O atraso em encontrar um tratamento adequado para um determinado doente, tem efeitos negativos sobre o prognóstico e na probabilidade de recuperação do doente. Esta situação tem também custos económicos importantes para os serviços de saúde. Num estudo realizado nos serviços de saúde mental de United Kingdom verificou que se gasta à volta de £2500 milhões no tratamento de doentes com esquizofrenia resistente ou seja que não respondem adequadamente ao tratamento. <sup>[9]</sup>

Por outro lado se for realizado um estudo para determinar o metabolismo do doente, estima-se que se possa diminuir as reações adversas em 10-20%, e melhorar a eficácia do tratamento em 10-15% provavelmente através do aumento da adesão ao tratamento. <sup>[9]</sup>

Em 1952 foi introduzida a clorpromazina como tratamento dos transtornos psicóticos o que provocou grande melhoria na qualidade de vida destes doentes, desde então muitos outros antipsicóticos foram sendo introduzidos na prática clínica. Estes fármacos tratam vários sintomas da doença, mas não são uma cura. Os antipsicóticos típicos estão associados a muitos efeitos adversos, sendo que a introdução da clozapina (primeiro antipsicótico atípico) no início dos anos 80 revolucionou o tratamento destes doentes, foi o primeiro antipsicótico eficaz e com efeitos extrapiramidais mais reduzidos. Esta descoberta levou a esforços da indústria farmacêutica em desenvolver mais antipsicóticos atípicos tais como risperidona, olanzapina, quetiapina e ziprasidona. Têm-se observado variabilidade na sua ação relativamente à sua eficácia bem como aos efeitos adversos provocados. <sup>[6]</sup>

A farmacogenômica é definida como o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a doença e para a terapêutica. É pois uma área mais global que tem como objetivo explicar as bases genéticas das diferenças interindividuais na resposta a fármacos, e prever a segurança e/ou eficácia desse fármaco no doente. <sup>[6]</sup>

Os genes responsáveis pela variabilidade na resposta a estes fármacos são genes do metabolismo, alvos terapêuticos e transportadores de neurotransmissores. <sup>[7]</sup>

As enzimas do metabolismo, mais estudados são do citocromo P450, sendo o CYP 2D6 responsável pelo metabolismo de muitos antipsicóticos daí que muitos estudos têm tentado relacionar as suas variantes genéticas com a resposta terapêutica aos antipsicóticos. O CYP1A2 e CYP3A4 são também enzimas responsáveis pelo metabolismo de antipsicóticos, cuja sua variabilidade afeta a sua resposta. <sup>[6]</sup>

Os dois principais sistemas de aminas cerebrais estudados na esquizofrenia são a via dopaminérgica e serotoninérgica. As variantes genéticas dos recetores e transportadores da dopamina e da serotonina têm sido associados à variabilidade na resposta a estes fármacos. <sup>[6]</sup>

Food and Drug Administration (FDA) aprovou em 2005 para uso clínico um chip com o nome comercial de AmpliChip® CYP450 fabricado pela Roche baseado na tecnologia de *micro-array*. Este chip possibilita o teste de dois genes polimórficos o CYP 2D6 e CYP 2C19 que codificam para enzimas envolvidas no metabolismo de 25% dos fármacos usados de entre os quais estão os antipsicóticos. Este teste é importante em doentes que não respondam à medicação para que possa ser escolhida a terapêutica mais adequada mas também em indivíduos portadores de determinados polimorfismos para quem um determinado fármaco possa ser muito tóxico. <sup>[7,10]</sup>

Não existe mais nenhum teste genético até ao momento, que possa ser usado para prever a resposta aos antipsicóticos. Este trabalho tem como objetivo clarificar quais os fatores genéticos que podem ser responsáveis pela variabilidade dos antipsicóticos.

# 1-A doença

## 1.1 - Psicose

A psicose é um transtorno mental grave, caracterizado por distúrbios de percepção, de pensamento e de emoção, podendo ser agudo, transitório, crônico ou episódico. Pode ocorrer como um transtorno primário, como a esquizofrenia, como um transtorno de humor, como é o caso da depressão e do transtorno bipolar, ou como consequência secundária do abuso de álcool, drogas, doenças (por exemplo, HIV/SIDA, malária cerebral) ou distúrbios neurológicos (por exemplo, demência e acidente vascular cerebral).<sup>[11]</sup>

O transtorno psicótico mais comum é a esquizofrenia, que afeta 25 milhões de pessoas em todo o mundo.<sup>[11]</sup>

## 1.2-Esquizofrenia

Esquizofrenia define-se como uma doença psicótica que dura 6 meses ou mais e na sua fase ativa, implica ideias delirantes, alucinações e múltiplas perturbações mentais. Em diversos casos evolui para doença crónica, em que se verificam os sintomas psicóticos que afetam o desempenho pessoal, social e profissional da pessoa.<sup>[12]</sup>

Em 1856 Emil Kraepelin diferenciou a psicose maníaco-depressiva da demência precoce (dementia praecox). A demência precoce consistia numa doença psicótica mais grave com deterioração progressiva. Eugen Bleuler em 1911 ao verificar que indivíduos com psicose e características afetivas semelhantes não se tornavam dementes denominou a doença como “esquizofrenia” e caracterizou os seus aspetos essenciais em “quatro As da esquizofrenia”: autismo (**A**utism), embotamento afetivo (**A**ffectivity), perda de associação de pensamento (**A**ssociation) e ambivalência. (**A**mbivalence) Com estes sintomas era difícil o diagnóstico padronizado da doença. Em 1959 surgiu o sistema de diagnóstico de Schneider na Grã-Bretanha que determinou um conjunto de sintomas de primeira ordem, em que qualquer um deles permitia o diagnóstico da doença em doentes sem lesões cerebrais. Os sintomas de primeira ordem são: alucinações auditivas, interferência do pensamento, sentimento de influência, sentimento de passividade ou percepção delirante.<sup>[12] [13]</sup>

## 1.3-Sinais e sintomas

Os sintomas da doença dividem-se em sintomas positivos e negativos, em que os sintomas positivos ocorrem devido a moléculas cerebrais que são libertadas excessivamente

pelo cérebro lesionado enquanto os sintomas negativos resultam da perda neuronal em áreas cerebrais responsáveis pelo comportamento humano. Os sintomas positivos englobam ilusões, alucinações, discurso desorganizado (delirante ou incoerente), comportamento desorganizado ou catatônico (considerados sintomas psicóticos) e sintomas negativos ou seja alogia, volição e pobreza afetiva. Os sintomas positivos e negativos compõem o critério A. <sup>[14]</sup>

As anomalias do pensamento, incluem influência do pensamento que consiste na sensação de que alguém externamente está a colocar ideias na mente da pessoa, o bloqueio do pensamento consiste na quebra do pensamento, e pobreza de pensamento que é um dos sintomas negativos que ocorre no final da doença. <sup>[12]</sup>

Ocorrem também ideias delirantes primárias normalmente associadas a uma percepção delirante. As alucinações normalmente são auditivas, vozes que o doente ouve e atribui ao exterior. Podem também ocorrer alucinações olfativas, tácteis, visuais ou gustativas. <sup>[12]</sup>

A nível emocional pode ocorrer o embotamento dos afetos que significa que o doente tem um nível emocional mínimo, incongruência de afetos em que as emoções são desadequadas às circunstâncias e mudanças repentinas de humor como depressão ou raiva. <sup>[12]</sup>

Muitas vezes ocorre deteriorações das funções cognitivas que nos casos crónicos são parte do processo da doença, no entanto podem ser aumentadas pela institucionalização e pelos tratamentos. A memória e a atenção ficam debilitadas. <sup>[12]</sup>

Os sintomas negativos caracterizam-se por pobreza de pensamento, do discurso, isolamento social, lentidão, insegurança e falta de higiene pessoal são característicos da fase crónica da doença, a fase aguda da doença é caracterizada pelos sintomas positivos. <sup>[12]</sup>

O diagnóstico é realizado de acordo com “*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”, fourth edn (DSM-IV-TR) e requer a existência de pelo menos dois dos cinco sintomas positivos e negativos do critério A. <sup>[14]</sup>

## **1.4-Epidemiologia**

A esquizofrenia afeta aproximadamente 1% da população mundial. A incidência da esquizofrenia é de 10 a 40 novos casos por cada 100 000 habitantes. É uma doença que parece existir em todas as civilizações independentemente do seu grau de desenvolvimento. No entanto têm-se verificado uma incidência ligeiramente superior em cidades com maior densidade populacional que são afetadas pela miséria, desemprego e stress. <sup>[15]</sup>

A prevalência encontra-se entre 4.0 e 4.6 casos por 1000 habitantes. A diferença entre a prevalência e a incidência pode ser devida a vários fatores tais como o sexo, a densidade populacional no local onde o doente habita, mês de aniversário, recuperação, suicídio, e

outros motivos que provoquem a mortalidade precoce. A esquizofrenia tem maior prevalência em áreas densamente populacionais e em países mais desenvolvidos. <sup>[14]</sup>

A esperança de vida dos doentes com esquizofrenia é inferior em 20% relativamente à população em geral devido ao aumento da mortalidade precoce muitas vezes por causa de suicídio, saúde física debilitada e acidentes. Estes doentes têm alto risco de doenças cardiovasculares e metabólicas incluindo obesidade, diabetes, dislipidemias e doenças cerebrovasculares. Preocupações e pensamentos negativos, podem ter como resposta corporal um aumento da frequência cardíaca, da tensão arterial, irregularidades respiratórias, aumento da tensão muscular ou desconforto abdominal. Um pensamento causa milhões de reações celulares e bioquímicas. Pessoas com perturbações neuropsiquiátricas estão mais vulneráveis à doença e à morte do que aquelas que se sentem bem e estão socialmente integradas. Outros fatores que contribuem para a morbidade em doentes esquizofrénicos são o estilo de vida pouco saudável que inclui abuso de álcool, droga, tabaco, baixa adesão ao tratamento médico e acompanhamento psiquiátrico. Alguns tratamentos para a esquizofrenia podem aumentar o risco cardiovascular, devido ao ganho do peso, dislipidemias e elevada concentração de glucose no sangue. <sup>[14] [16]</sup>

## **1.5 -Características demográficas**

A esquizofrenia é ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres, contudo a idade média de início da doença para as mulheres é pelo menos cinco anos mais tarde do que os homens. O aparecimento da doença nos homens é entre os 18-25 anos e nas mulheres entre os 25-30 anos. Nos homens, existe um segundo pico de incidência entre os 30-35 anos. A ocorrência da doença aos 10 anos de idade é considerada rara, no entanto se ocorrer manifesta-se por sintomas muito severos. O início após os 45 anos é incomum e após os 65 anos é considerado muito incomum. Diferenças na distribuição por sexo, no aparecimento de novos casos são particularmente evidentes após os 45 anos, em que existe um rácio de 2 mulheres para 1 homem. Comparativamente aos homens, as mulheres com esquizofrenia tendem a ter menos sintomas negativos, têm mais predominantes os sintomas relacionados com o humor, uma recuperação mais completa dos sintomas, melhor resposta ao tratamento antipsicóticos, o curso da doença a longo prazo é mais suave, melhor funcionamento social e menor potencial suicida. Os sintomas nas mulheres podem piorar após a menopausa. <sup>[14]</sup>

Os indivíduos com esquizofrenia têm alto risco de pobreza, desemprego e habitação inadequada ou de perda de habitação. Os indivíduos solteiros, separados ou divorciados têm maior probabilidade de desenvolver a doença. Pessoas solteiras tendem a ter o início mais

precoce e também formas mais severas da doença relativamente aos casados. Um suporte social adequado é indispensável para o melhor curso da doença a longo prazo. A esquizofrenia afeta indivíduos de todas as raças e grupos étnicos. Acreditava-se que havia uma maior prevalência da doença entre grupos minoritários de Afro-Americanos que se encontravam nos Estados Unidos, no entanto estudos posteriores mostraram que tais grupos não apresentavam maior risco para a doença do que a maioria da população. Há evidência contraditória acerca da influência do estatuto de emigrante no desenvolvimento da doença. A alta prevalência de esquizofrenia observada na primeira geração de imigrantes nos continentes ocidentais parece normalizar nas gerações seguintes. <sup>[14]</sup>

## 1.6 -Etiologia

A esquizofrenia pode ser causada por fatores biológicos, psicológicos e sociais. Alterações nas funções cerebrais devido a várias causas antes e imediatamente após o nascimento determinam a vulnerabilidade à doença apesar dos sintomas só se manifestarem no início da idade adulta. Atualmente a hipótese mais aceite para esta patologia é a de origem multicausal. <sup>[12]</sup>

### 1.6.1 -Teoria Neuroquímica

A transmissão do influxo nervoso de um neurónio para outro realiza-se por substâncias químicas

Quadro 1.1 – Monoaminas cerebrais

	Dopamina	Noradrenalina	Serotonina
Tipo de Sustância	Catecolamina	Catecolamina	Indolamina
Percursor	Tirosina	Dopamina	Triptofano
Ação psíquica	Estimulante	Estimulante	Sedativo

denominados neurotransmissores (Quadro 1.1). Os neurotransmissores acumulam-se em vesículas no neurónio pré-sináptico. Por alteração dos potenciais de ação estas substâncias químicas passam para a fenda sináptica, e ligam-se aos recetores no neurónio pós-sináptico onde se sintetizam novas substâncias. Os neurotransmissores com mais interesse a nível psiquiátrico são a dopamina, a noradrenalina e a serotonina que constituem o sistema dopaminérgico, noradrenérgico e serotoninérgicos. <sup>[17]</sup>

### 1.6.2 - Hipótese da dopamina

A hipótese da dopamina é a teoria bioquímica mais aceite. A dopamina está concentrada no trato nigrostriado, tuberoinfundibular, no trato mesocortical e no sistema mesolímbico (figura 1.1 e quadro 1.2). <sup>[12]</sup>

São conhecidos 5 tipos de recetores da dopamina: os recetores da família dopamina 1 que inclui D1 e D5 (distribuí-se pelo córtex cerebral e gânglios da base), D2 (predominante no estriato), D3 e D4 (regiões límbicas).<sup>[15]</sup>

A teoria dopaminérgica da esquizofrenia defende que os sintomas positivos, da doença ocorrem devido à hiperatividade dopaminérgica

na região mesolímbica, especialmente no núcleo accumbens. Esta hipótese foi baseada na evidência que a administração crónica de anfetaminas leva a uma psicose semelhante à observada na esquizofrenia. As anfetaminas aumentam a

libertação de dopamina e noradrenalina e inibem a sua recaptção. Os antipsicóticos usados no alívio dos sintomas da doença diminuem a atividade da dopamina uma vez que bloqueiam os seus recetores, sendo que a potência neuroléptica é diretamente proporcional à afinidade para o recetor D2. Estudos *post-mortem* em cérebros de doentes esquizofrénicos mostraram que existia um aumento da concentração de dopamina no sistema mesolímbico.<sup>[15] [14] [12]</sup>

A diminuição da atividade da dopamina no sistema mesocortical pode mediar os sintomas negativos e disfunção cognitiva associada à esquizofrenia.<sup>[15]</sup>

### 1.6.3 -Hipótese da Serotonina

A serotonina encontra-se no mesencéfalo dorsal e núcleo do rafe (figura 1.2). Há 15 tipos de recetores da serotonina sendo que na esquizofrenia os mais importantes são 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>.

A teoria serotoninérgica destacou-se com o aparecimento dos antipsicóticos atípicos, substâncias químicas que antagonizam simultaneamente os recetores D2 e também o recetor 5-HT<sub>R</sub>. A interação entre o sistema serotoninérgico e dopaminérgico é oposta pois quando há

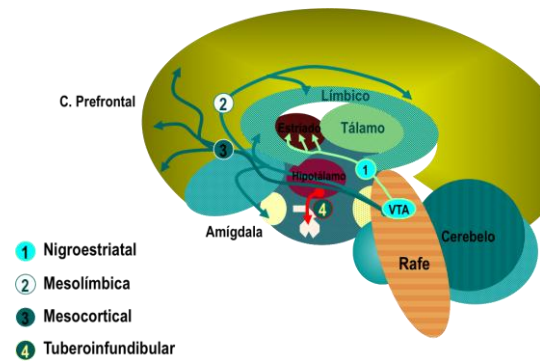


Figura 1.1 – Via dopaminérgica

Quadro 1.2 - Vias dopaminérgica centrais e suas funções.<sup>[18]</sup>

Vias	Função
Mesolímbica	Envolvida no comportamento e emoções. A sua hiperatividade relaciona-se com os sintomas positivos.
Mesocortical	O seu bloqueio associa-se ao agravamento de sintomas negativos.
Nigroestriada	Coordenação de movimentos voluntários. O seu bloqueio está associado a distúrbios motores como acatisia, distonia, tremores, rigidez e bradicinesia a longo, prazo origina discinesia tardia
Tuberoinfundibular	Relaciona-se com a inibição da secreção de prolactina. O seu bloqueio leva ao aumento dos níveis de prolactina.

inibição serotoninérgica leva a aumento da dopamina em determinadas zonas do cérebro. [8] A hipótese da serotonina como etiologia da esquizofrenia é devida a um excesso de atividade serotoninérgica no cérebro. Esta hipótese baseou-se nas propriedades psicomiméticas do dietilamida do ácido lisérgico (LSD) um composto indólico, agonista do recetor da serotonina. Os efeitos deste agente alucinogénio são essencialmente alucinações visuais, sendo que este efeito está diretamente correlacionado com a afinidade para o recetor 5-HT<sub>2A</sub>.

Os mais recentes antipsicóticos atípicos como a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina são potentes antagonistas do recetor 5-HT<sub>2A</sub>, estes apresentam melhor efeito nos sintomas negativos da esquizofrenia e causam menos efeitos extrapiramidais tais como acatisia e parkinsonismo. [14] [15]

#### 1.6.4-Hipótese do ácido gama-aminobutírico

A diminuição do ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibitório no fluido cérebroespinal foi encontrada em estudos postmortem de doentes esquizofrénicos. Há uma diminuição da expressão do mRNA para a descarboxilase do ácido glutâmico (GAD), enzima necessária para a síntese do GABA no córtex cerebral e no hipocampo de indivíduos esquizofrénicos. Estudos posteriores identificaram alterações na expressão de genes e de proteínas em neurónios específicos GABAérgicos no córtex cerebral. [14]

#### 1.6.5 -Hipótese do glutamato

Há evidências da diminuição de glutamato no fluido cérebroespinal. A expressão dos recetores do glutamato como o NMDA (N-metil D-Aspartato) e AMPA/cinase também está diminuída em doentes esquizofrénicos. A diminuição da atividade glutamatérgica é o resultado da diminuição dos níveis do recetor de glutamato do subtipo NMDA. Antagonistas do recetor NMDA como a cetamina, fenilciclídina (PCP), originam sintomas positivos, negativos e disfunção cognitiva que mimetizam a doença. A exposição de doentes esquizofrénicos a estes compostos origina sintomas mais intensos. Vários compostos que aumentam a atividade do recetor NMDA (como por exemplo a glicina, D-serina) têm sido

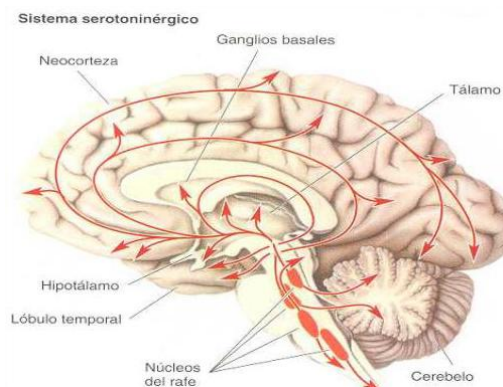


Figura 1.2 – Via serotoninérgica

usados para aliviar os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia quando administrado em conjunto com antipsicóticos típicos. <sup>[14]</sup>

### **1.6.6 -Teoria do neurodesenvolvimento**

Segundo esta teoria a doença é causada por lesões cerebrais que resultam de fatores ambientais e genéticos que originem um desenvolvimento anormal do cérebro no início da vida, mas também alterações em idades superiores podem contribuir para esse efeito. <sup>[19] [12]</sup>

A maioria dos sinais e sintomas da esquizofrenia estão associados a lesões cerebrais. Com o avanço dos estudos *postmortem*, recorrendo a técnicas de tomografia axial computadorizada (TAC), ressonância magnética nuclear (RMN), tomografia emissora de positrões (TEP) e tomografia por emissão de fótons isolados (TEFI) têm-se verificado alterações estruturais e funcionais no cérebro dos doentes. Os estudos *postmortem* demonstraram alterações a nível celular da organização cortical, anormalidades no número de células, na expressão de genes e proteínas. Alguns estudos demonstram uma diminuição de dendrites e axónios originando um aumento da densidade dos neurónios corticais, uma diminuição da função dos oligodendrócito, ou seja das células da neuróglia cruciais para a mielinização das fibras. <sup>[13][14]</sup>

A partir de estudos de expressão de genes e proteínas em tecidos cerebrais *postmortem* verificou-se alterações da arquitetura celular, tais como défices nos neurónios corticais como os neurónios GABAérgico no córtex pré-frontal. Estas alterações estão visíveis logo no primeiro episódio de esquizofrenia, sendo que alguns estudos mostram que estas alterações na estrutura do cérebro existem em indivíduos que têm elevado risco de desenvolver esquizofrenia, mas que ainda não têm sintomas. Estas alterações já foram encontradas em indivíduos não afetados que são parentes em primeiro grau de doentes. <sup>[13] [14]</sup>

No núcleo da base os neurónios da substância negra sintetizam dopamina, vários estudos demonstraram aumento da libertação da dopamina no estriato principalmente nas situações agudas de psicose, no entanto existe pouca evidência de alterações no volume dos gânglios da base, número de células ou expressão de proteínas e genes. Em estudos mais recentes verificou-se alterações nas células da glia e fibras mielinizadas nestes doentes. As alterações celulares incluem diminuição do número de oligodendrócitos (célula da glia que produz mielina) e diminuição da expressão de genes relacionados com a mielina. As alterações da organização e alinhamento dos feixes de fibras mielinizadas no cérebro revelam desconexão cortical. <sup>[13] [14]</sup>

Estudos realizados por TAC e por RMN verificaram um alargamento dos ventrículos cerebrais refletindo, um aumento do volume do líquido ventricular associado a uma atrofia cerebral, verificou-se também alterações morfológicas do sistema límbico, córtex pré-frontal, diencéfalo tanto em esquizofrénicos crónicos ou jovens medicados com neurolépticos.

Investigações realizadas através de TEP e TEFI verificaram uma diminuição do débito sanguíneo e consumo de glicose nos lobos frontais em doentes esquizofrénicos em comparação com os controlos. O volume de diferentes regiões corticais está diminuído no lobo temporal médio.

Há poucas dúvidas de que os sintomas positivos e negativos são causados por alterações das funções cerebrais. Muitos doentes apresentam défices significativos nos testes neuropsicológicos. Défices cognitivos estão presentes na fase inicial da doença, como foi demonstrado num estudo de coorte em um grupo de indivíduos que posteriormente vieram a desenvolver a doença, que apresentavam um défice cognitivo antes do início dos sintomas. Diversos estudos mostraram que doentes esquizofrénicos tinham uma diminuição da ativação do córtex pré-frontal quando comparados com indivíduos saudáveis durante tarefas cognitivas. A função do hipocampo durante a codificação e recuperação da memória parece estar alterado na esquizofrenia. Há atividade aumentada do hipocampo no início e durante a visão de estímulos, no entanto há diminuição da atividade do hipocampo na modulação da resposta ou seja durante a recuperação da informação armazenada. Esta diminuição da função do hipocampo parece mais pronunciada quando se faz recuperação de informação previamente aprendida. A receção e o processamento da informação sensorial está alterada na esquizofrenia, estas alterações envolvem os núcleos talâmicos e córtices sensoriais primários.

[15] [13] [14]

### **1.6.7 - Fatores genéticos**

A probabilidade de desenvolver esquizofrenia é 5 a 15 vezes superior nos familiares próximos de doentes esquizofrénicos (pais, irmãos). Um filho com um dos pais afetados tem 14% de probabilidade de desenvolver a doença, enquanto um filho que tenha ambos os pais afetados tem 46% de probabilidade de vir a ser afetado. Estudos em gémeos demonstraram que os gémeos monozigóticos têm taxa de concordância para a doença de 35% a 58% enquanto os gémeos dizigóticos tem taxa de concordância para a doença de 9-26%, esta diferença de percentagem mostra que a semelhança genética aumenta substancialmente o risco para a esquizofrenia, no entanto existem outros fatores ambientais também muito importantes para o aparecimento da doença. Realizaram-se também estudos em gémeos adotados ou seja crianças

filhos de pais esquizofrênicos que precocemente foram retirados aos pais e foram viver com famílias sem patologia, conclui-se que há interação entre fatores genéticos e ambientais para o aparecimento da doença. <sup>[15][12][20]</sup>

Estes estudos têm demonstrado um grau de hereditariedade de aproximadamente 80%. Hereditariedade é a proporção do fenótipo que varia devido a fatores genéticos. A elevada hereditariedade não exclui a contribuição de fatores ambientais. O mecanismo genético para a transmissão da doença é complexo pois envolve o efeito no fenótipo de vários genes e a interação de fatores ambientais. As técnicas de biologia molecular têm permitido estabelecer relação entre o diagnóstico da doença e polimorfismos no genoma humano, no entanto a relação com regiões específicas no cromossoma tem sido difícil de confirmar, devido à combinação de vários efeitos genéticos e tamanho das amostras inadequado. Como existe grande complexidade da transmissão da doença não há certeza do número de genes envolvidos, do grau de interação e da contribuição de cada um deles para a suscetibilidade para a doença. Em estudos recentes verificou-se que a suscetibilidade se encontra associada a genes do cromossoma 8p e 22q, havendo também estudos que afirmam que regiões específicas no cromossoma 1q, 3p, 5q, 6p, 11q, 13q, 14p, e 20q estão associados à suscetibilidade. Genes nestas regiões têm sido associados à doença tais como o gene da neurógliia (NRG1), gene da disbindina (DTNBP1), D- aminoácido oxidase (DAAO), regulador de sinalização da proteína G (RGS4), prolina desidrogenase (PRODH) e catecol-o-metiltransferase (COMT). <sup>[14]</sup>

O modelo de stress-diátese tem como hipótese de que a pré-disposição para o desenvolvimento da doença é hereditária, estes indivíduos têm alto risco de desenvolver a doença em algumas circunstâncias da vida. Estudos em crianças de alto risco demonstram que tem incidência maior de mortalidade intrauterina, no parto e no período perinatal, disfunção de atenção e distúrbios motores específicos. Estas alterações podem dever-se à instabilidade ou atividade aumentada do sistema dopaminérgica. A predisposição genética juntamente com os fatores ambientais é responsável pelo desenvolvimento da doença. <sup>[13][14]</sup>

### **1.6.8-Fatores ambientais**

Os fatores de risco de origem ambiental para a doença são: o nascimento no final do inverno e início da primavera, áreas com grande densidade populacional, infecções maternas como por exemplo infecções pelo vírus influenza entre outras infecções virais durante o segundo trimestre de gravidez, complicações durante a gravidez, no parto e exposição a radiação durante o primeiro trimestre de gravidez. <sup>[14][19]</sup>

## 2-Antipsicóticos

Os antipsicóticos são fármacos usados no tratamento sintomático dos transtornos psiquiátricos nomeadamente na esquizofrenia, na fase maníaca do transtorno bipolar e em outras doenças psicóticas idiopáticas agudas. Estes fármacos também se denominam neurolépticos uma vez que provocam a supressão dos movimentos espontâneos (neurolepsia) e comportamento complexo, no entanto os reflexos medulares são preservados. No Homem os neurolépticos reduzem a iniciativa, o interesse, as emoções e os afetos. [21]

Quase todos os antipsicóticos bloqueiam o recetor D<sub>2</sub> e reduzem a neurotransmissão da dopamina, alguns também antagonizam o recetor D<sub>1</sub> e D<sub>4</sub>, os recetores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2c</sub> e recetores  $\alpha$ -adrenérgicos. O conhecimento acerca da ação dos antipsicóticos é incompleto; no entanto, sabe-se que têm capacidade de antagonizar a ação da dopamina a nível dos gânglios da base e da região límbica do córtex cerebral. Os antipsicóticos ao bloquearem o recetor da dopamina D<sub>2</sub>, aumentam a despolarização e a atividade metabólica dos neurónios dopaminérgicos. No início do tratamento antipsicótico há ativação dos neurónios dopaminérgicos com maior libertação de dopamina no entanto com a continuação do tratamento ocorre despolarização fisiológica, com redução da produção e da libertação da dopamina (figura 2.1). Os antipsicóticos são classificados em típicos e atípicos, diferenciam-se quanto à sua efetividade uma vez que se ligam aos recetores com afinidade diferente. [21]

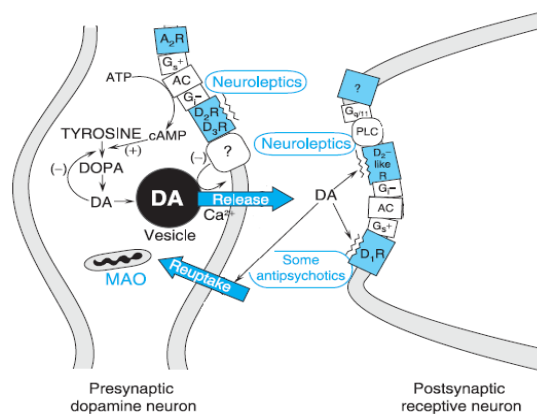
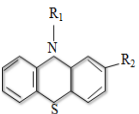
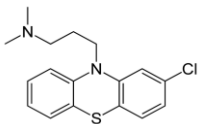
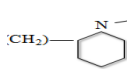
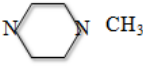
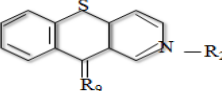
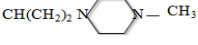
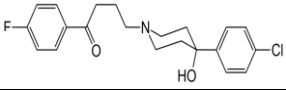
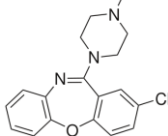


Figura 2.1 – Bloqueio do recetor da dopamina. No neurónio dopaminérgico pré-sináptico a tirosina é oxidada pela tirosina hidroxilase (TH) em dihidroxifenilalanina (DOPA). A DOPA sofre descarboxilação pela descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AAD) sendo sintetizada a dopamina (DA) que é armazenada em vesículas. Na presença de cálcio a dopamina é libertada e interage com os recetores pós-sinápticos do tipo D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>. Quase todos os antipsicóticos bloqueiam o recetor D<sub>2</sub> alguns também bloqueiam o recetor D<sub>1</sub>. [21]

## 2.1-Mecanismo de ação de antipsicóticos típicos

Os antipsicóticos típicos (Quadro 2.1) têm elevada afinidade para os recetores D<sub>2</sub>, ligam-se também aos recetores colinérgicos, muscarínicos (M<sub>1</sub>), ao recetor α<sub>1</sub>-adrenérgico e histamínicos H<sub>1</sub>. Devido ao bloqueio dos recetores D<sub>2</sub>, estes fármacos são eficazes na diminuição ou eliminação dos sintomas positivos da esquizofrenia, no entanto o bloqueio do recetor D<sub>2</sub> provoca frequentemente

Quadro 2.1 – Antipsicóticos típicos [21]

Classe química	Fármaco tipo
<b>Fenotiazinas</b> 	Alifáticos Clorpromazina 
	Piperidínicos Tioridazina R1:  R2: -SCH <sub>3</sub>
	Piperazina Trifluoperazina R1:  R2: -CF <sub>3</sub>
<b>Tioxanteno</b> 	Tiotixeno R2: -SO <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> R9: 
Butirofenona	Haloperidol 
Dibenzoxazepina	Loxapina 

efeitos extrapiramidais. A clorpromazina é considerada como protótipo daí que os novos antipsicóticos sejam comparados com este, determinando-se assim uma dose equivalente de clorpromazina (Quadro 2.2). Os equivalentes de dosagem são úteis quando se muda de um antipsicótico para outro. [22]

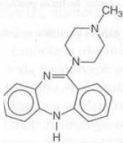
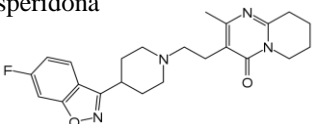
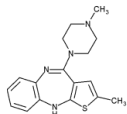
Quadro 2.2-Dose equivalente de clorpromazina. A dosagem equivalente é expressa como a dose equipotente de um fármaco em comparação com 100 mg de clorpromazina. [22]

Nome genérico	Dose equivalente tradicional (mg) <sup>a</sup>	Faixa de dosagem usual (mg/dia)
<b>Antipsicóticos tradicionais (antipsicóticos de primeira geração)</b>		
Clorpromazina	100	100 a 800
Flufenazina	2	2 a 20
Haloperidol	2	2 a 20
Loxapina	10	10 a 80
Molindona	10	10 a 100
Mesoridazina	50	50 a 400
Perfenazina	10	10 a 64
Tioridazina	100	100 a 800
Tiotixeno	4	4 a 40
Tiofluoperazina	5	5 a 40
<b>Antipsicóticos atípicos (antipsicóticos de segunda geração)</b>		
Aripiprazol	NA	15 a 30
Clozapina	NA	50 a 500
Olanzapina	NA	10 a 20
Quetiapina	NA	250 a 500
Risperidona	NA	2 a 8
Risperidona	NA	25 a 50
Ziprasidona	NA	cada 2 semanas 40 a 160

## 2.2-Mecanismo de ação de antipsicóticos atípicos

Através de diversos estudos percebeu-se que os recetores da dopamina nos gânglios da base eram responsáveis pelos efeitos extrapiramidais, e na região mesolímbica mediavam as ações terapêuticas. Desenvolveram-se fármacos mais seletivos para a região mesolímbica denominados antipsicóticos atípicos (Quadro2.3), o

Quadro2.3- Antipsicóticos atípicos [21]

Dibenzodiazepina	Clozapina 
Benzisoxazole	Risperidona 
Tienobenzodiazepinas	Olanzapina 

que significa maior eficácia e menores efeitos adversos. Os antipsicóticos atípicos têm menor capacidade para antagonizar os recetores D<sub>2</sub> (30-60%), tendo menor probabilidade de provocar efeitos extrapiramidais. Os antipsicóticos típicos têm maior capacidade de antagonizar o recetor D<sub>2</sub> (70% a 90%). Os antipsicóticos atípicos têm maior afinidade para o recetor D<sub>4</sub> o que lhes permite ter maior vantagem nos sintomas negativos, positivos e disfunção cognitiva. Estes para além de se ligarem aos recetores da dopamina D<sub>2</sub> e D<sub>4</sub> interagem com outros recetores com afinidade variável como por exemplo o recetor  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenérgico, 5HT<sub>2A</sub>, 5HT<sub>2C</sub>, colinérgicos e histamínicos H<sub>1</sub>. Os antipsicóticos atípicos ou de baixa potência ligam-se aos recetores  $\alpha$ 1 e  $\alpha$ 2-adrenérgico, sendo responsável pelos seus efeitos sedativo e hipotensores. [22]

Esta classe de antipsicóticos têm uma mistura de afinidades moderadas por diversos recetores no SNC o que contribui para o perfil farmacológico único de cada um destes fármacos. [22]

A clozapina continua a ser a medicação antipsicótica com eficácia superior para o tratamento de doentes com pouca resposta ao tratamento ou resistentes. A clozapina é o único antipsicótico que tem mais afinidade para o recetor D<sub>4</sub>. A risperidona tem uma importante atividade anti-dopaminérgica (D<sub>2</sub>), anti-serotoninérgica (5HT<sub>2</sub>) e anti-histamínica H<sub>1</sub>, este fármaco é considerado quantitativamente atípico uma vez que tem efeitos extrapiramidais limitados em doses baixas. [22]

## 2.3 - Efeitos adversos dos antipsicóticos

Os antipsicóticos típicos provocam efeitos extrapiramidais que costumam ocorrer logo após a administração do fármaco, estes efeitos são a distonia aguda, acatisia, parkinsonismo,

bradicinesia e discinesia aguda (quadro 2.4). Há também efeitos que se desenvolvem durante o tratamento prolongado são eles o tremor perioral e a discinesia tardia. Os efeitos extrapiramidais desta classe de fármacos deve-se à sua atividade a nível dos gânglios da base, já que esta região desempenha uma atividade fundamental no controle da postura corporal e dos aspetos extrapiramidais do movimento. [21]

O nível de ocupação dos recetores dopaminérgicos, no cérebro humano, pode ser estimado através de tomografia de emissão de positrões (PET). Uma ocupação de mais de 75% dos recetores D2 nos gânglios da base está associada a um maior risco de efeitos extrapiramidais. [21]

Quadro 2.4 – Efeitos adversos dos antipsicóticos típicos. [21]

Reação	Manifestação	Tratamento
Distonia Aguda	Espasmos nos músculos da língua, face, pescoço, dorso, podem parecer convulsões	Antiparkinsonícos
Acatisia	Inquietação motora	Reduzir a dose ou trocar o fármaco
Parkinsonismo	Rigidez, tremor e face sem expressão	Antiparkinsonícos
Síndrome neuroléptica maligna	Febre, instabilidade da pressão arterial.	Suspender o tratamento
Tremor perioral	Pode ser uma variação tardia do parkinsonismo	Antiparkinsonícos
Discinesia tardia	Discinesia orofacial, ou distonia generalizada	A prevenção é fundamental o tratamento é pouco satisfatório.

Os antipsicóticos atípicos ou de baixa potência são menos propensos a provocar efeitos adversos. No entanto o tratamento com estes fármacos está associado ao ganho de peso, hipotensão ortostática, maior alteração da pressão arterial sistólica do que a pressão diastólica (existe tolerância a este efeito durante algumas semanas). Estes fármacos produzem também diminuição da transpiração, boca seca, prisão de ventre, taquicardia, retenção urinária e prejudicam a memória devido à sua atividade anticolinérgica. [21] [22]

Estes fármacos podem causar aumento da secreção de prolactina, esta alteração ocorre devido ao efeito destes fármacos a nível da hipófise e do hipotálamo uma vez que há bloqueio do sistema dopaminérgico túbero-infundibular. Desenvolve-se pouca tolerância a este efeito mesmo após anos de tratamento, mas este efeito é reversível após a suspensão de fármaco. [21]

A medicação com antipsicóticos pode levar ao aparecimento de discrasias sanguíneas tais como leucocitose, leucopenia, e eosinofilia embora seja uma reação pouco frequente para

a maioria dos antipsicóticos, mas são reações frequentes para a clozapina. Estes fármacos estão também associados a reações como o ganho ponderal, principalmente com a clozapina e olanzapina e menos frequente com a risperidona e quetiapina. Pode também haver um agravamento da diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e hiperlipidemia. [21]

A clozapina tem sido associada ao aparecimento de vários efeitos tais como sonolência, hipotensão, ganho de peso, tonturas, salivação e convulsões. O tratamento das convulsões por vezes leva à necessidade de redução da dose do fármaco e da administração de ácido valpróico. O efeito adverso mais grave é a agranulocitose que ocorre em 1% dos indivíduos que fazem tratamento com clozapina, no entanto o tratamento com este fármaco é considerado eficaz e seguro desde que haja controlo hematológico. [21] [22]

Este tipo de fármacos são muito lipofílicos, com elevada ligação a membranas plasmáticas e a proteínas, acumulando-se no cérebro, nos pulmões e em outros órgãos com grande aporte sanguíneo. O tempo de semivida destes fármacos é de 20-40 horas. A eliminação do fármaco do plasma é mais rápida do que dos tecidos mais lipofílicos. Os antipsicóticos são metabolizados por oxidação hepática pelos citocromos P450 (CYP), a maioria dos seus metabolitos é inativa e são excretados na urina e uma parte na bÍlis. A administração intramuscular destes fármacos evita o metabolismo hepático de primeira passagem o que permite obter boas concentrações plasmáticas ao fim de 15 a 30 minutos (quadro 2.5) Pode desenvolver-se tolerância aos efeitos sedativos dos antipsicóticos num período de dias ou semanas. Muitos antipsicóticos têm semi-vida de eliminação entre as 20 e 40 horas. Após a estabilização do doente muitos dos antipsicóticos podem ser administrados uma vez por dia exceto a quetiapina e a ziprasidona. [22]

Quadro 2.5 – Parâmetros farmacocinéticos dos antipsicóticos [22]

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Meia-vida (h)	Principais vias metabólicas	Metabolitos ativos
<b>Antipsicóticos de primeira geração selecionados</b>				
Clorpromazina	10 a 30	8 a 35	FM03, CYP 3A4	7-hidroxi, outros
Flufenazina	20 a 50	14 a 24	CYP 2D6	?
Decanoato de flufenazina		14,2 ± 2,2 <sup>a</sup> dias		
Haloperidol	40 a 70	12 a 36	CYP 1A2, 2D6, 3A4	Haloperidol reduzido
Decanoato de haloperidol		21 dias		
<b>Antipsicóticos de segunda geração</b>				
Aripiprazol	87	48 a 68	CYP 3A4, 2D6	Deidroaripiprazol
Clozapina	12 a 81	11 a 105	CYP 1A2, 3A4, 2C19	Desmetilclozapina
Olanzapina	80	20 a 70	CYP 1A2, 3A4, FM03	N-glicuronídeo; 2-OH-metil; 4-N-óxido
Quetiapina	9 ± 4	6,88	CYP 3A4	7-OH-quetiapina
Risperidona	68	3 a 24	CYP 2D6	9-OH-risperidona
Risperidona Consta		3 a 6 dias	CYP 2D6	9-OH-risperidona
Ziprasidona	59	4 a 10	Aldeído oxidase, CYP 3A4	Nenhum

## 2.4-Tratamento da esquizofrenia

Os antipsicóticos de segunda geração ou atípicos exceto a clozapina são os fármacos de primeira linha para o tratamento da esquizofrenia. Inicialmente recorre-se à terapêutica com um único fármaco. No caso de não haver resultados positivos em doze semanas, o antipsicótico poderá suspender-se, e introduzir um outro antipsicótico atípico. Se continuar a não haver resposta pode trocar-se a terapêutica administrando-se um único fármaco podendo optar-se por outro antipsicótico atípico ou começar com um antipsicótico típico ou ainda começar o tratamento com a clozapina. Se a resposta for parcial ou inexistente

pode conjugar-se o tratamento da clozapina com outro antipsicótico típico ou atípico ou até terapia electroconvulsiva. No caso de haver recusa ao tratamento com a clozapina ou então o tratamento da clozapina conjugada com outro fármaco não funcionar pode optar-se pelo tratamento com um único fármaco típico ou atípico diferente daqueles que foram testados anteriormente. Se mesmo assim o doente não responder ou responder parcialmente poderá combinar-se um antipsicótico típico com um atípico ou dois atípicos, ou combinar-se um antipsicótico com terapia electroconvulsiva ou com outro agente estabilizador do humor (figura 2.2). Há indicações que os antipsicóticos atípicos possuem maior tolerabilidade e efeito sobre os sintomas negativos do que os antipsicóticos típicos. [22]

A clozapina possui eficácia superior nos doentes com tendência suicida. A seleção de um antipsicótico deve ter em conta a necessidade de evitar efeitos colaterais, distúrbios clínicos ou psiquiátricos concomitantes e o histórico da resposta do paciente ou da família. A clozapina não é utilizada como fármaco de primeira linha devido aos problemas hematológicos. [23] No tratamento inicial durante os primeiros 7 dias o objetivo é a redução da agitação, ansiedade e agressão e a normalização da alimentação e do sono. Quando não se

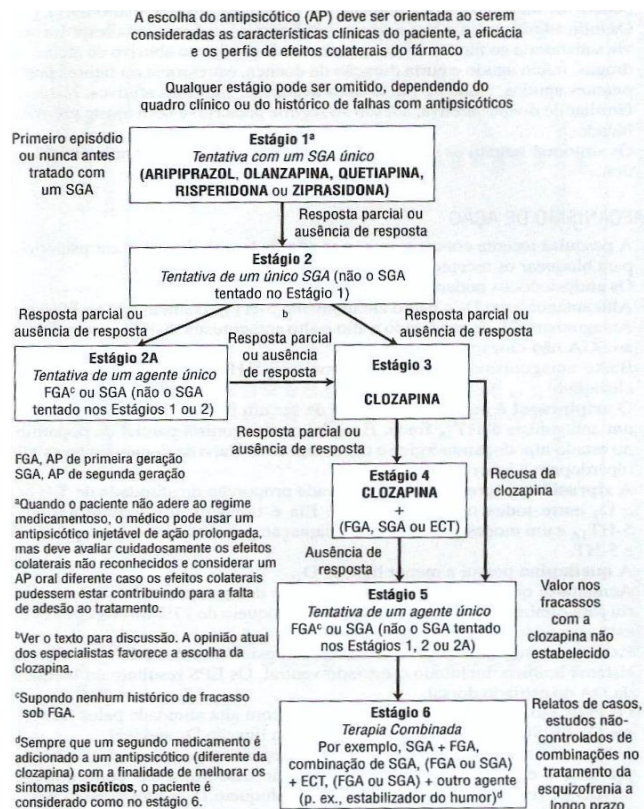


Figura 2.2 - Esquema de tratamento da esquizofrenia. [22]

verificam melhoras em 3 ou 4 semanas deve considerar-se um antipsicótico alternativo. A terapia de manutenção deve continuar depois de 12 meses após a remissão do primeiro episódio psicótico. Em alguns ensaios a clozapina mostrou superioridade no controlo da esquizofrenia resistente, embora seja uma melhoria lenta. Estes estudos mostraram que 60% dos doentes podem melhorar quando o tratamento dura mais que 6 meses. [22]

Estes fármacos têm um risco aumentado de efeitos secundários metabólicos sendo necessário realizar análises laboratoriais que incluem hemograma, glicémia, função renal, hepática, perfil lipídico, prolactinémia, determinação do peso, índice de massa corporal, perímetro abdominal e eletrocardiograma. [23]

A variabilidade na resposta aos antipsicóticos é um aspeto importante uma vez que 30% dos doentes com esquizofrenia não têm resposta terapêutica, sendo resistentes ao tratamento. [4] Na esquizofrenia resistente usa-se clozapina no entanto há ensaios clínicos que demonstram que em 40% destes doentes não há melhora clínica. [22]

Verifica-se também variabilidade no aparecimento de efeitos adversos uma vez que em cerca de 1,1% dos indivíduos tratados com antipsicóticos ocorreram reações adversas graves. [24]

### 3-Variantes nos genes que codificam enzimas do metabolismo dos antipsicóticos

A farmacocinética envolve a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de um fármaco no organismo. O metabolismo dos fármacos engloba dois tipos de reações de biotransformação: as reações de oxidação/redução ou hidrólise (fase I) e de conjugação (fase II). Normalmente as reações de oxidação tornam os fármacos mais hidrofílicos pela adição de grupos funcionais polares. As reações de conjugação (fase II) modificam os compostos através da ligação de uma substância hidrofílica endógena à molécula, tornando-a mais solúvel. Variantes genéticas nas enzimas de fase I e II que aumentam ou reduzem a sua atividade alteram as concentrações plasmáticas dos fármacos. Os antipsicóticos sofrem metabolização principalmente por enzimas de fase

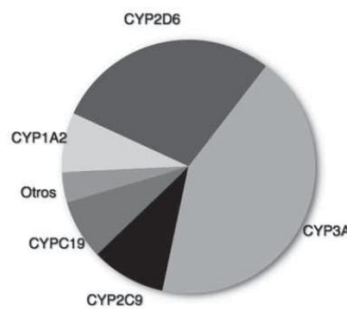


Figura 3.1 – Importância relativa dos citocromos P450 no metabolismo dos diversos fármacos. [25]

I. Os CYP3A e o CYP2D6 são os enzimas que estão envolvidos no metabolismo de maior número de fármacos (figura 3.1). [25]

Todos os antipsicóticos são substâncias bastante lipofílicas, sofrem extenso metabolismo hepático antes da excreção, estas reações são catalisadas por uma série de enzimas principalmente as que pertencem à superfamília dos citocromos P450 (CYP). Os citocromos P450 têm baixa especificidade e estão envolvidas no metabolismo da fase I de vários fármacos, estas catalisam reações de oxidação para aumentar a solubilidade e facilitar a sua excreção. [26]

Os citocromos P450 que metabolizam antipsicóticos são principalmente o CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 (Quadro 3.1). Aproximadamente 40% dos antipsicóticos são metabolizados via CYP2D6, 23% são substrato do CYP3A4 e 18% do CYP1A2. [27] [29]

Os antipsicóticos típicos têm uma estreita margem terapêutica uma vez que os efeitos adversos ocorrem em concentrações semelhante ou apenas ligeiramente maiores que as concentrações que levam a efeito terapêutico. Os antipsicóticos atípicos têm uma margem terapêutica maior. [28]

### 3.1-Variantes genéticas no CYP2D6

O gene CYP2D6 está localizado no cromossoma 22q13.1, este gene é extremamente polimórfico com 70 variantes alélicas descritas. [28] A enzima CYP2D6 metaboliza uma grande parte dos antipsicóticos e a sua atividade apresenta grande variação interindividual. A frequência dos diferentes alelos do CYP2D6 difere entre grupos étnicos o que determina a resposta de uma população a um determinado fármaco. Esta enzima não apresenta atividade em 6-10% dos caucasianos e 1% dos asiáticos, estas pessoas são denominadas como metabolizadores lentos (PM). Indivíduos com dois alelos de referência para este gene são designados de metabolizadores

Quadro 3.1- Os citocromos P450 e o metabolismo de antipsicóticos. [29]

	1A2 Chlorpromazine	2D6 Chlorpromazine	3A4 Chlorpromazine
P450 substrate	Fluphenazine Haloperidol Perphenazine Clozapine Olanzapine Ziprasidone	Fluphenazine Haloperidol Perphenazine Thioridazine Aripiprazole Quetiapine Risperidone	Haloperidol Perphenazine Pimozide Aripiprazole Clozapine Risperidone Ziprasidone
P450 inhibitor		Chlorpromazine Fluphenazine Haloperidol Perphenazine Thioridazine Aripiprazole Clozapine Risperidone	Haloperidol Pimozide

Quadro 3.2- Frequência dos alelos mais prevalentes do CYP 2D6 em diferentes grupos étnicos [26]

CYP2D6 allele	Enzyme activity	Caucasians (%) <sup>40</sup>	Afro-Americans (%) <sup>42</sup>	Asians (%) <sup>41</sup>	Spanards (%) <sup>43</sup>
*1	functional	30-40	28-50	20-40	31
*2	functional	20-35	10-80	9-20	38
*3	non-functional	1-4	0-0.5	0.8-1	0.9
*4	non-functional	12-13	2-7	0.5-3	13.8
*5	non-functional	1.5-7	0.5-7	4-6	3.3
*6	non-functional	0.5-1	0	-	0.9
*9	reduced	0-3	0	3	2.4
*10	reduced	2-8	3-8	40-70	1.9
*17	reduced	0.1-0.3	10-30	0.5	0

extensivos (EM), e heterozigóticos ou homozigóticos para alelos de função reduzida são conhecidos como metabolizadores intermédios (IM). Cerca de 1 a 2% da população caucasiana são metabolizadores ultrarrápidos (UM) pois têm várias cópias funcionais para o alelo (Quadro 3.2).<sup>[26] [27]</sup>

Para além da variabilidade genética existem outras causas que modificam a atividade metabólica do CYP2D6. Alguns fármacos tais como a paroxetina e a fluoxetina têm capacidade inibitória sobre a enzima, assim uma pessoa EM que esteja a tomar um destes fármacos vai comportar-se fenotipicamente como PM, se simultaneamente tomar um fármaco substrato do CYP2D6 pode vir a desenvolver uma reação adversa. A determinação do fenótipo continua a ser, nestes casos, a melhor medida da atividade da enzima.<sup>[26]</sup>

Alguns estudos têm sugerido que metabolizadores lentos para CYP2D6 são mais propensos a sedação excessiva e ao aparecimento de parkinsonismo durante o tratamento com antipsicóticos típicos (M.-L. Dahl, 2002).<sup>[28]</sup>

A concentração plasmática de perfenazina (antipsicótico típico) foi superior em PM, num estudo de 12 doentes dos quais 6 eram PM e os outros 6 eram EM. Administrou-se 6 mg de perfenazina (antipsicótico típico) via oral a doentes PM e EM para a debrisoquina. Os PM apresentaram concentrações plasmáticas 3 a 4 vezes superiores aos EM (Dahl-Puustinen, et al, 1989).<sup>[30]</sup>

Segundo Dahl, o zuclopentixol (antipsicótico típico) é eliminado mais lentamente em PM do que EM. O estudo foi realizado em dois grupos de 6 pessoas PM e EM para a debrisoquina. Os indivíduos foram tratados com uma dose oral de 6 a 10 mg do fármaco. Verificou-se que as concentrações plasmáticas máximas não foram diferentes nos

dois grupos mas o tempo de semi-vida plasmática foi significativamente maior nos PM relativamente aos EM, logo a depuração do fármaco foi menor nos PM do que EM (figura 3.2) (Dahl MLet al,1991).<sup>[31]</sup> De acordo com estes estudos o genótipo influencia a concentração plasmática de zuclopentixol e a Perfenazina.

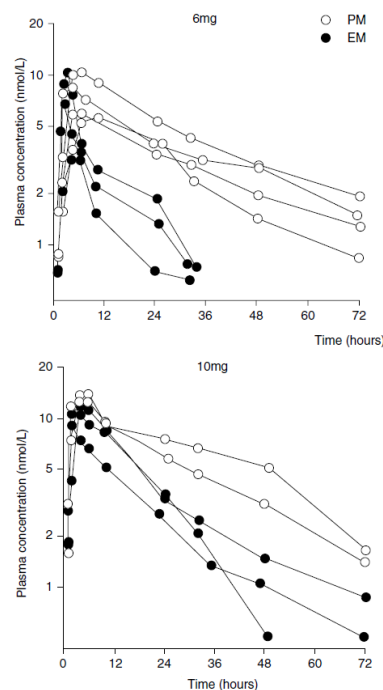


Figura3.2 - Concentração plasmática de zuclopentixol em 6 PM e 6 metabolizadores extensivos EM após uma dose oral de 6mg e 10 mg de zuclopentixol.<sup>[31]</sup>

Llerena defende que doentes PM ao serem tratados com haloperidol têm maiores riscos de efeitos secundários, por outro lado EM precisam de doses maiores de fármaco para obterem efeito terapêutico. Esta conclusão foi obtida num estudo de dois grupos, um grupo de 6 doentes PM e outro com 6 EM para a debrisoquina. Concluiu-se que os PM eliminaram o haloperidol de forma significativamente mais lenta do que os EM. Os PM tinham semi-vida plasmática maior e menor depuração do fármaco (Llerena et al, 1992). [32] Mihara também concluiu que os PM tinham maiores concentrações plasmáticas de haloperidol do que os EM. Esta conclusão foi obtida num estudo realizado em 67 doentes japoneses, 34 eram homocigóticos de referência, 26 heterocigóticos para CYP2D6\*10 (variante que leva a uma atividade do enzima diminuída), e 7 homocigotas para esta variante. O alelo CYP2D6\*10 tem uma elevada frequência em populações asiáticas. Todos os doentes receberam tratamento com 12 mg de haloperidol durante duas semanas. A média da concentração de haloperidol nos indivíduos de referência, com 1 alelo variante e com dois alelos variantes foi respetivamente 22.8+/-11.0, 30.1+/-10.6, e 31.2+/-21.2 nmol/L. Os doentes homocigotas para a variante obtiveram concentrações plasmáticas significativamente superiores do que os homocigotas de referência (Mihara K, et al, 1999). [33]

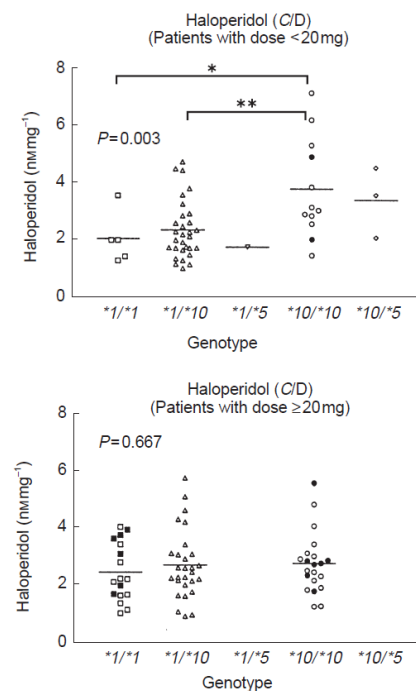


Figura3.3- Concentração de haloperidol em função do genótipo do gene CYP 2D6. [34]

Posteriormente realizou-se outro estudo com 120 indivíduos esquizofrênicos coreanos, em que estavam presentes 23 CYP2D6\*1/\*1, 60 CYP2D6\*1/\*10, 1 CYP2D6\*1/\*5, 33 CYP2D6\*10/\*10 e 3 CYP2D6\*5/\*10. Estes doentes foram tratados com haloperidol com doses abaixo das 20 mg dia e posteriormente com doses acima das 20 mg/dia. Nos grupos em que se administrou haloperidol em concentrações inferiores a 20 mg/dia verificou-se diferenças significativas na concentração plasmática do fármaco consoante o genótipo no entanto para concentrações superiores a 20 mg/dia já não se verificou a correlação entre a concentração plasmática do fármaco e o genótipo (figura 3.3). Estes resultados sugerem o envolvimento de CYP2D6 no metabolismo do haloperidol em doses baixas (<20 mg por dia), enquanto que uma outra enzima, provavelmente, o CYP3A4, contribui em doses mais elevadas que apesar de ter baixa atividade tem elevada atividade catalítica (Roh et al., 2001).

[34] O haloperidol, não só é metabolizado pelo CYP2D6, mas também pelo CYP1A2 e CYP3A4. [26]

Segundo Brockmoller, os PM em tratamento com haloperidol estão mais propensos ao aparecimento de efeitos extrapiramidais, esta conclusão foi obtida a partir de um estudo com 172 doentes esquizofrênicos dos quais 5 eram UM, 106 EM, 56 IM e 5 PM. Os sintomas extrapiramidais foram mais frequentes nos PM, por outro lado houve uma tendência para uma eficácia terapêutica mais baixa quanto maior o número de alelos ativos para o CYP2D6 (figura 3.4). O tratamento com haloperidol

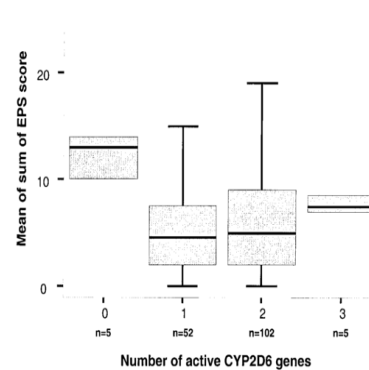


Figura 3.4 – Medida dos sintomas extrapiramidais em indivíduos com 0, 1, 2 ou mais de 2 alelos ativos para o gene CYP2D6. [35]

deve ser evitado em PM e EM. A concentração plasmática de haloperidol é influenciada pelo genótipo CYP 2D6 estando os doentes PM mais propensos ao aparecimento de efeitos adversos e os EM mais propensos a falha terapêutica (Brockmoller J. et al., 2002). [35].

A tioridazina (antipsicótico atípico) é metabolizada em dois metabolitos ativos, tioridazina 2-sulfóxido (mesoridazina), tioridazina 2-sulfona (sulforidazina) e um metabolito não ativo. Von Bahr concluiu, que a variabilidade genética do CYP 2D6 está associada aos efeitos adversos deste fármaco, num estudo realizado com dois grupos de indivíduos saudáveis, um com 6 PM e outro com 13 EM para a debrisoquina. Os dois grupos receberam uma dose oral única de 25 mg de tioridazina, e determinou-se a concentração do fármaco e dos metabolitos ativos em amostras de sangue. Os indivíduos PM tinham maior concentração de tioridazina no plasma e maior semi-vida do que os EM. A mesoridazina e sulforidazina, que são metabolitos ativos, surgem mais lentamente no plasma em PM. A mesoridazina alcançou uma concentração máxima 3,3 vezes superior em PM do que nos EM. Os metabolizadores lentos estão assim mais sujeitos aos efeitos adversos cardiovasculares (Von Bahr C, et al, 1991). [36] A risperidona (antipsicótico atípico) sofre hidroxilação na posição 7 e 9 principalmente pelo CYP2D6 mas também pelo CYP3A4, o metabolito hidroxilado na posição 9 é considerado metabolito ativo equipotente à risperidona. Foi realizado um estudo em que se administrou 1 mg de risperidona por via oral, intramuscular e intravenosa, posteriormente foi medida a concentração do metabolito 9-hidroxisperidona. A área sob a curva (AUC, concentração em função do tempo) foi em média 3 na administração intravenosa e intramuscular e na administração oral foi 6 para os EM, enquanto os PM obtiveram um valor de 0,2 (na administração intravenosa e intramuscular). Os indivíduos EM tinham maior

concentração do metabolito ativo do que os PM. Relativamente à semi-vida da risperidona verificou-se que os PM tinham uma semi-vida de 22 horas comparando com 3 horas dos EM (Huang ML, et al, 1993).<sup>[37]</sup>

Num outro estudo realizado posteriormente verificou-se a ocupação dos recetores D2 e 5-HT2 por tomografia de emissão de positrões após tratamento com 1mg de risperidona. Concluíram que a ocupação para os recetores D2 foram 50% e 54% nos 2 indivíduos PM enquanto os 3 indivíduos EM tiveram ocupação de 40%, 43% e 55%. A ocupação do recetor HT2 a ocupação foi de 63% e 73% para os PM, e os EM tiveram ocupação de 45%, 56% e 68%. Mediu-se também a concentração de risperidona no plasma e verificou-se que os PM tiveram concentrações mais altas do fármaco e semi-vida mais longa. Apesar de existirem diferenças nas concentrações do fármaco não se verificou diferenças significativas na taxa de ocupação dos recetores quando se comparam os dois genótipos, isto permite concluir que o metabolito ativo contribui para os efeitos in vivo de risperidona e, portanto, em parte, contrabalança a acentuada variabilidade na sua metabolização (Nyberg S, et al, 1995).<sup>[38]</sup>

Sabe-se que a risperidona para além de ser metabolizada pelo CYP2D6 também é metabolizada pelo CYP3A4/5, realizou-se um estudo para avaliar a importância destas duas enzimas na formação dos dois enantiómeros (-) e (+) 9-hidroxisperidona através de microsomas de fígado humano. Os enantiómeros foram analisados por cromatografia líquida. Verificou-se que a taxa de formação da (+)9-hidroxisperidona foi muito maior do que a taxa de formação da (-)9-hidroxisperidona. Ao ser adicionada quinidina, um forte inibidor do CYP2D6, verificou-se que a formação do (+) 9-hidroxisperidona foi fortemente inibida, ao passo que ao ser adicionado cetoconazol inibidor do CYP3A4, verificou-se a inibição da formação de (-) 9-hidroxisperidona. Neste estudo analisou-se amostras do plasma de 18 doentes a tomar Risperidona, nesta amostra estavam indivíduos

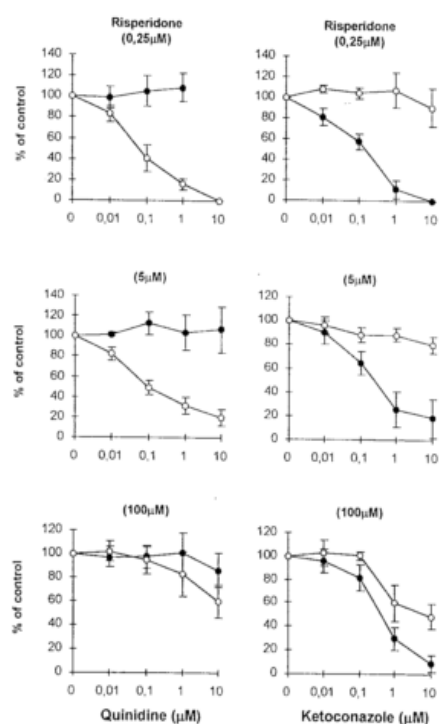


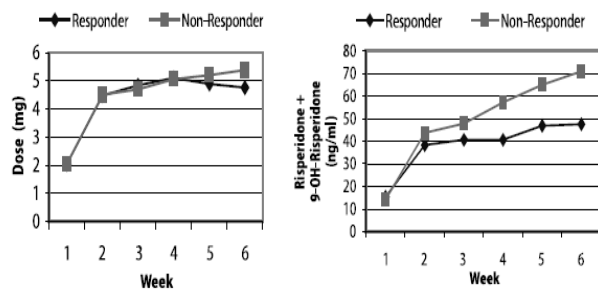
Figura 3.5 - Inibição estereosseletiva por quinidina e cetoconazol na formação 9-hidroxisperidona. Após a administração de 0,25, 5 e 100 μm de Risperidona. ○: corresponde à (+) 9-hidroxisperidona; ● corresponde a (-) 9-hidroxisperidona.<sup>[39]</sup>

genotipicamente PM e EM. Os EM tiveram maiores concentrações (+) 9-hidroxisperidona do que (-) 9-hidroxisperidona (figura 3.5). Estes resultados sugerem que o CYP2D6 tem um papel predominante na formação do enantiômero (+) 9-hidroxisperidona enquanto o CYP3A tem um papel fundamental na formação (-) 9-hidroxisperidona (Scordo, et al, 2001).<sup>[39]</sup>

De Leon, relacionou o fenótipo PM com a reações adversas (ADR, adverse drug reactions) à risperidona e a descontinuação do tratamento. Foi desenhado um estudo que incluí-o 325 doentes a receber terapia com risperidona, alguns estavam internados outros em ambulatório, foram seguidos de julho de 2000 a Março de 2003. Do total de doentes, 22% dos expressavam ADR moderadas ou graves e 78% não apresentavam ADR. Houve 212 doentes a descontinuarem a terapêutica com a risperidona dos quais 81 (38%) foi devido a ADR e 131 (62%) descontinuaram o tratamento por outro motivo. Os testes genéticos foram realizados por PCR (polymerase chain reaction) e/ou AmpliChip CYP450 microarray. O fenótipo PM está associado a um risco 6 vezes superior de abandono do tratamento devido ADR quando comparamos com os EM (De Leon, et al, 2005).<sup>[40]</sup>

Kakihara analisou a relação entre a concentração plasmática de risperidona, a resposta terapêutica e os sintomas extrapiramidais. Investigou-se também a relação entre os níveis plasmáticos de ácido homovalínico (HVA) (principal metabolito da dopamina) e 3-metoxi-4-hidroxfenilglicol (MHPG) (metabolito da noradrenalina) com a resposta terapêutica à risperidona. No estudo foram incluídos 136 doentes dos quais 58 eram do sexo masculino e 78 do sexo feminino que preenchiam os critérios DSM-IV. Realizou-se a genotipagem dos indivíduos, os principais polimorfismos incluídos no estudo foram CYP2D6\*5 e CYP2D6\*10, estes doentes estavam a ser medicados apenas com risperidona. A sua melhoria clínica foi avaliada de acordo com a escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), e os efeitos extrapiramidais foram avaliados pela escala SAS (Simpson and Angus). Concluiu-se que existiu uma correlação positiva entre a concentração plasmática de risperidona e 9-hidroxisperidona e o aparecimento de efeitos extrapiramidais, a correlação não se verificou a nível do efeito terapêutico. Os níveis plasmáticos de HVA pré-tratamento foram superiores em doentes que responderam bem ao tratamento. Houve uma correlação negativa entre alterações nos níveis plasmáticos de HVA e a melhoria da pontuação na escala PANSS. Não se verificou diferenças na razão risperidona/ 9-hidroxisperidona, melhoria clínica e efeitos extrapiramidais em função do genótipo. Estes resultados indicam que as concentrações plasmáticas de HVA pré-tratamento podem desempenhar um papel importante na previsão da resposta clínica, mas os níveis plasmáticos dos compostos ativos são importantes para prever os sintomas extrapiramidais (Kakihara S et al.2005).<sup>[41]</sup>

Num ensaio clínico a oitenta e dois doentes administraram-se unicamente risperidona (4,3 mg) durante 6 semanas com o objetivo de correlacionar a dose da substância ativa com a resposta clínica e efeitos adversos. Os efeitos clínicos foram avaliados semanalmente através da escala PANSS, bem como os efeitos adversos através da escala SAS, também se quantificou os níveis plasmáticos de substância ativa (risperidona e 9-hidroxisperidona). Através da genotipagem verificou-se que os principais polimorfismos



Mean ± SD (week 1-6)	N	Responder	Non-Responder	p
Dose (mg)	31/42	4,3 ± 0,8	4,4 ± 0,8	0,601
Plasma Level (ng/ml)	31/41	38,2 ± 17,0	49,9 ± 30,7	0,045

Figura 3.6 - Resposta ao tratamento, dose oral e níveis plasmáticos. Os indivíduos que não responderam ao tratamento (PANSS <30%) mostraram ter níveis plasmáticos de substância ativa significativamente superiores aos encontrados nos indivíduos que responderam ao tratamento. [42]

presentes eram o CYP2D6\*4, \*6 e \*14. Os doentes que não responderam à terapêutica (PANSS<30%) mostraram níveis plasmáticos de substância ativa significativamente superiores às pessoas que respondem ao tratamento (figura 3.6). Os indivíduos com duração da doença com 3 ou mais anos tinham níveis plasmáticos de substância ativa significativamente superiores do que os indivíduos com a doença há menos de 3 anos. Neste estudo não se conseguiu correlacionar os níveis plasmáticos de substâncias ativas com os efeitos extrapiramidais. O polimorfismo para o CYP2D6 não contribuiu para alterar a eficácia clínica. O aumento dos níveis plasmáticos nos indivíduos com a doença há 3 ou mais anos pode ser devido ao envelhecimento. Os níveis plasmáticos de substância ativa observada em indivíduos que não respondem, pode ser devido a anomalias no metabolismo genético ou distúrbios do metabolismo de fase II (Riedel M et al. 2005). [42] Em alguns países europeus e nos Estados Unidos tem sido proposta a determinação do fenótipo para o CYP2D6 para prever a resposta à risperidona. [26]

Os doentes com esquizofrenia resistente são tratados com clozapina, este fármaco é parcialmente metabolizado pelo CYP2D6. Doentes com esquizofrenia resistente inclui indivíduos que não têm uma resposta adequada ao tratamento e os que têm efeitos adversos graves e por isso não toleram o tratamento. Dos doentes tratados com clozapina 1,5 a 2% desenvolvem granulocitopenia e 0,05-2% desenvolvem discrasias sanguíneas fatais, daí que este fármaco seja utilizado apenas em doentes resistentes ao tratamento. Os indivíduos

submetidos a este tratamento têm que fazer uma monitorização semanal da contagem de glóbulos brancos nos primeiros seis meses de tratamento e posteriormente uma monitorização duas vezes por semana (Malhotra, 2001).<sup>[43]</sup>

Dahl defende que não há diferenças significativas na concentração plasmática de clozapina em função do genótipo CYP 2D6. Esta conclusão foi retirada num estudo realizado a um grupo de 15 indivíduos saudáveis dos quais 5 eram PM para a debrisoquina, 5 PM para a S- mefenitoína (metabolizada pelo CYP2C19) e 5 eram EM para ambos os substratos. Os indivíduos tomaram uma dose oral de 10 mg de clozapina. Este estudo concluiu que não houve diferenças significativas nas concentrações plasmáticas da clozapina entre PM e EM para a debrisoquina e para a mefenitoína (figura 3.7). Os dois principais polimorfismos genéticos para o gene CYP2D6 parecem não afetar a variabilidade interindividual da farmacocinética da clozapina. Provavelmente outras enzimas estão envolvidas na metabolização da clozapina (Dahl, et al, 1994).<sup>[44]</sup>

Arranz também chegou à conclusão que o genótipo CYP2D6 não determina a resposta à clozapina, num estudo realizado em 123 doentes caucasianos com diagnóstico de esquizofrenia. Estes doentes foram tratados com clozapina e a resposta ao tratamento foi determinada pela Global Assessment Scale (GAS). Do total de doentes, 77 responderam ao tratamento e 46 não responderam. Recorreu-se à técnica de PCR para determinar os polimorfismos mais frequentes ou seja os alelos CYP2D6-A E CYP2D6-B responsáveis pelo fenótipo PM, 90% dos casos de PM é devido a estes dois polimorfismos. Havia 8 doentes PM que eram homozigóticos para a mutação, destes 4 responderam ao tratamento e 4 não responderam. Este estudo concluiu que não havia correlação entre o alelo CYP2D6 e a resposta à clozapina (Arranz et al., 1995).<sup>[45]</sup> A clozapina sofre metabolismo secundário pelo CYP2D6 o que leva à necessidade de pequenos ajustes na dose em função do genótipo CYP2D6.<sup>[44] [52] [9]</sup>

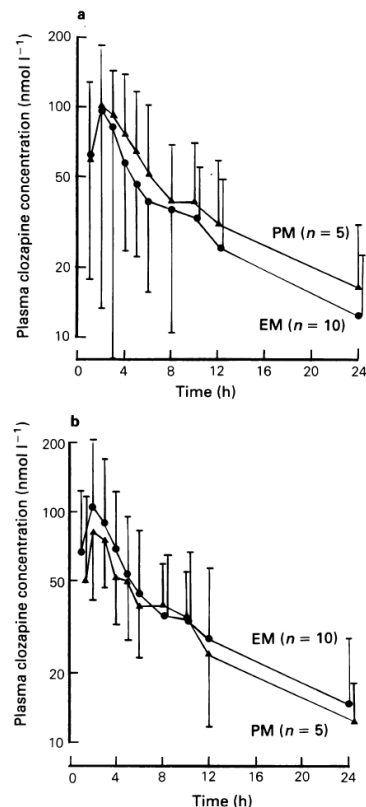


Figura 3.7- concentração plasmática de clozapina em PM e EM para a s-Mefenitoína (a) e para a debrisoquina (b). Não houve diferenças estatisticamente significativas nas concentrações plasmáticas de clozapina em função do fenótipo.<sup>[44]</sup>

Aitchison realizou um estudo para relacionar a falha no tratamento com antipsicóticos típicos e o fenótipo UM para o CYP 2D6. O estudo efetuou-se numa amostra de 235 doentes resistentes ao tratamento que estavam a ser tratados com clozapina. Dos 235 doentes, 73 responderam ao tratamento com antipsicóticos típicos. Determinou-se o genótipo por PCR-RFLP, os indivíduos UM tinham cópias extra do gene CYP2D6, e os PM possuíam as variantes CYP 2D6\*3, CYP2D6\*4 e CYP 2D6\*5. Verificou-se que houve uma ligeira tendência para o genótipo UM no grupo de doentes que respondiam ao tratamento. A percentagem de indivíduos UM nos dois grupos de doentes estão dentro da percentagem encontrada para a população caucasiana, o que indica que o genótipo UM não é uma causa determinante para a falha terapêutica com antipsicóticos típicos (quadro 3.3). Este resultado poderia ter sido condicionado por alguns fatores, como por exemplo, o tamanho dos dois grupos foi muito diferente, uma vez que o grupo que respondeu tinha 73 elementos e o grupo que não respondeu tinha 162 pessoas. Estes doentes estavam a ser medicados segundo os efeitos clínicos, pode haver indivíduos metabolizadores ultrarrápidos que recebem doses acima das doses normais e posteriormente respondem como EM. Neste estudo foram incluídas pessoas a serem tratadas com diferentes antipsicóticos típicos, no metabolismo de cada um deles está envolvido mais do que um enzima do citocromo P450 o que pode estar a interferir com o resultado. Há também outros fatores farmacodinâmicos que não foram avaliados e podem estar a interferir no resultado tais como variações nos recetores e transportadores dos neurotransmissores (Aitchison et al., 1999).<sup>[46]</sup>

Quadro 3.3 – Percentagem de indivíduos com o genótipo EM, PM e UM dentro dos dois grupos.<sup>[46]</sup>

	<i>EM</i> (wt/wt) or (wt/mut)	<i>PM</i> (mut/mut)	<i>UM</i> (dup of wt)
Refractory to TAs ( <i>n</i> = 235)	220 (93.6)	13 (5.5)	2 (0.9)*
Non-refractory to TAs ( <i>n</i> = 73)	67 (91.8)	3 (4.1)	3 (4.1)*

TAs, typical antipsychotics, *wt*, wild type, *mut*, nonfunctional mutant or null allele (includes 2 duplications of *mut* in the EM group), *dup of wt*, duplication of wild type allele. \*Two-tailed *P*-value for presence or absence of UM status in refractory *vs* nonrefractory group = 0.09 (Fisher's exact test); odds ratio = 0.2, 95% confidence limits 0.02–1.80.

Kohlrausch também não encontrou associação entre polimorfismos para o gene CYP2D6 e a resistência ao tratamento com antipsicóticos típicos em doentes esquizofrênicos brasileiros, num estudo com 186 doentes esquizofrênicos diagnosticados através do DSM – IV. Foram analisados 24 SNP para o gene CYP2D6, numa amostra que era composta por

indivíduos PM, IM, EM e UM de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A amostra foi dividida em 2 grupos, os que respondiam ao tratamento e os que eram resistentes ao tratamento com neurolépticos típicos. A maioria dos doentes foi tratada com haloperidol e clorpromazina. A resposta ao tratamento foi avaliada segundo Brief Psychiatric Rating Scale, ou seja era considerada resposta positiva ao tratamento se houvesse uma redução em 20% dos sinais iniciais (Kohlrausch et al., 2008).<sup>[47]</sup>

A incapacidade para tolerar as reações adversas a um determinado medicamento é um motivo frequente para descontinuar o tratamento com antipsicóticos. Os antipsicóticos causam muitas reações adversas, sendo que as mais graves são a discinesia tardia (DT), agranulocitose, sintomas extrapiramidais (EPS) e ganho de peso.<sup>[48]</sup>

Segundo Spina, 8 em cada 24 doentes (33%) que desenvolvem efeitos adversos graves durante os primeiros dias de tratamento com antipsicóticos fenotiazínicos e haloperidol eram PM para a debrisoquina. Os efeitos adversos mais comuns ocorridos nos indivíduos PM era a sedação e hipotensão postural, no entanto reações distónicas agudas pareciam não estar relacionadas com o fenótipo CYP2D6 (Spina et al.1992).<sup>[49]</sup>

Pollock BG concluiu que doentes idosos PM tratados com perfenazina, tinham efeitos adversos mais graves durante os primeiros 10 dias de tratamento em comparação com os EM, esta diferença diminuiu pelo 17º dia. É possível que a diminuição da diferença entre PM e EM a partir do 17º dia se deva à cinética de saturação da perfenazina nos EM (Pollock BG, et al.1995).<sup>[50]</sup>

A resistência ao tratamento com antipsicóticos para além dos custos sociais tem também custos económicos bastante elevados. Foi realizado um estudo durante um ano, em que foram acompanhados 100 doentes psiquiátricos, inicialmente foi determinado o genótipo. Avaliaram-se os efeitos adversos ocorridos, recolheu-se informação sobre o total de dias de internamento e custos totais durante um ano. Houve uma maior tendência para o aparecimento de reações adversas aos antipsicóticos nos indivíduos PM. O custo total de tratamento foi superior para os indivíduos PM (US \$ 6.000) quando se compara com os UM (US \$ 4.000). A duração total de internamento foi mais pronunciada para o grupo PM (ChouWH, et al 2000).<sup>[51]</sup>

A discinesia tardia é um movimento involuntário do corpo causado pela exposição aos antipsicóticos. Há vários fatores que aumentam o risco para a TD tais como fatores demográficos e clínicos incluindo idade, sexo feminino, maior dosagem de antipsicóticos, tabagismo e abuso de álcool.<sup>[48]</sup>

Para avaliar a relação entre TD e polimorfismos no gene CYP2D6, realizou-se um estudo com 45 doentes esquizofrênicos (26 homens e 19 mulheres) que obedeciam ao critério DSM – IV. Recorreu-se ao PCR para determinar os portadores, do alelo de referência do CYP 2D6 e os portadores da variante 2D6\*3, CYP 2D6\*4 e CYP 2D6\*5. As frequências genótípicas (quadro 3.4)

Quadro 3.4 – Distribuição do genótipo para o CYP 2D6 nos 45 doentes esquizofrênicos.<sup>[52]</sup>

(2) (N=45)	n	Percentage
CYP2D6*1/CYP2D6*1 (wt/wt)	28	62.2
CYP2D6*1/CYP2D6*3 (wt/mut)	0	0.0
CYP2D6*1/CYP2D6*4 (wt/mut)	14	31.1
CYP2D6*1/CYP2D6*5 (wt/mut)	2	4.4
CYP2D6*3/CYP2D6*3, CYP2D6*3/CYP2D6*4, CYP2D6*3/CYP2D6*5, CYP2D6*4/CYP2D6*5 or CYP2D6*5/CYP2D6*5 (mut/mut) <sup>a</sup>	0	0.0
CYP2D6*4/CYP2D6*4 (mut/mut) <sup>a</sup>	1	2.2

encontradas estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Estes doentes estavam a receber tratamento com antipsicóticos típicos e o diagnóstico de discinesia tardia realizou-se através do protocolo Research Diagnosis for Tardive Dyskinesia (Schooler and Kane, 1982). No grupo de pessoas com genótipo de referência 46,4 % (13 dos 28) apresentaram TD, nos heterozigóticos para uma variante 81,3% (13 dos 16) apresentaram TD, sendo que o doente homozigótico para a variante não teve diagnóstico de TD até ao momento da avaliação. Concluiu-se que pessoas PM têm maior suscetibilidade para apresentar TD (Kapitany et al., 1998).<sup>[52]</sup>

Kobylecki defende que diferenças genéticas no CYP2D6 podem prever o aparecimento de efeitos adversos aos antipsicóticos, com base num estudo retrospectivo.

Foi usada uma base dados de doentes esquizofrênicos para identificar 18 PM, cada doente foi emparelhado em sexo, idade e diagnóstico com um IM e ainda com um EM. A discinesia tardia foi significativamente mais frequente em PM do que em IM ou EM. Isto leva-nos a concluir que diferenças genéticas do CYP2D6 podem prever os efeitos adversos dos antipsicóticos (Kobylecki CJ, et al.2009).<sup>[53]</sup>

O polimorfismo C100T do gene CYP2D6 está associado ao aparecimento de discinesia tardia provocada pelo tratamento com antipsicóticos em populações asiáticas. Este estudo foi realizado em doentes chineses esquizofrênicos com diagnóstico de acordo com DSM-IV, que estavam a receber tratamento com antipsicóticos típicos há pelo menos um ano. O polimorfismo C100T provoca uma substituição do aminoácido prolina por uma serina levando à formação de uma enzima instável e com atividade metabólica mais baixa. O grau de discinesia tardia apresentada pelos doentes foi determinada pela escala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale), que varia entre 0 e 4 em que 0 corresponde a nenhum sintoma de TD, e sucessivamente mínimo, leve, moderado e a pontuação 4 corresponde a sintomas severos de TD. Os doentes foram divididos em dois grupos de 91 indivíduos, um grupo apresentava discinesia tardia e o outro não. O polimorfismo foi determinado por PCR-RFPL e

as frequências alélicas estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Foi também recolhida informação sobre sexo, idade, duração da doença, tempo de exposição cumulativa aos antipsicóticos e número de fumadores. A frequência do alelo T no CYP2D6 foi de 64% em doentes com TD e 52% em doentes sem TD (Quadro 3.5). A frequência do alelo T CYP2D6 foi significativamente maior do no grupo de TD em relação ao grupo que não apresentava TD (  $P < 0,05$ ). A média de pontuação na escala AIMS (Quadro 3.6) não diferiu entre os indivíduos com genótipo T/T, C/T, C/C. Verificou-se também que a média de idade e duração da doença foram fatores de risco para TD, mas o sexo e a exposição em anos aos neurolépticos não. Este estudo apresenta algumas limitações tais como: o número de casos foi limitado, havendo baixo poder estatístico. A idade, duração da doença e exposição cumulativa aos antipsicóticos (em anos) foram variáveis significativas entre os grupos com e sem TD. As amostras do estudo caso-controle não foram totalmente emparelhadas para as variáveis, o que pode produzir resultados falsos positivos (Fu et al., 2006).<sup>[54]</sup>

Quadro 3.5- Distribuição das frequências alélicas e genótípicas para pessoas com e sem TD.<sup>[54]</sup>

	With TD	Without TD	P value
<i>CYP2D6</i> genotype			
CC	15 (0.18)	20 (0.26)	
CT	30 (0.36)	34 (0.44)	
TT	37 (0.46)	23 (0.30)	
Allele			
C	60 (0.36)	74 (0.48)	
T	104 (0.64)	80 (0.52)	0.038

Quadro 3.6 – Média de pontuação na escala AIMS em função do genótipo para os doentes com TD.<sup>[54]</sup>

	All TD patients	P value
<i>CYP2D6</i> genotype		
CC	7.87±3.60 (n=15)	
CT	6.90±2.83 (n=30)	$P > 0.05$

O polimorfismo 2D6\*10 C188T foi também associado ao aparecimento de TD, num estudo de 216 doentes esquizofrénicos dos quais 113 apresentavam TD e 103 não. Os portadores deste polimorfismo apresentam um fenótipo de IM, os movimentos involuntários foram avaliados pela escala AIMS. O polimorfismo CYP2D6\* 10 C188T está associados com a suscetibilidade à ocorrência da TD induzida por antipsicóticos típicos (Liou YJ, et al. 2004).<sup>[55]</sup>

Um estudo de revisão avaliou artigos de associação entre polimorfismo do CYP 2D6 e o aparecimento de TD em doentes esquizofrénicos. Os estudos de perda da função do gene ou de indivíduos PM foram agrupados e comparados, e os estudos do alelo 2 e 10 para o CYP2D6 foram analisados separadamente. Neste estudo de revisão foram verificados oito estudos que avaliaram PM (n = 569 doentes dos quais 220 com TD e 349 sem TD), três estudos sobre o CYP2D6\*2 (n = 325 doentes) e quatro estudos sobre o CYP2D6\*10 (n = 556). Determinou-se o OR, e foi concluído que o fenótipo PM aumenta o risco de discinesia tardia significativamente (OR = 1,43, intervalo de confiança de 95%). Não se chegou a

qualquer conclusão sobre o alelo 2 (OR=0.82, 95%) e evidências inconclusivas para o alelo10 (OR=1.19, 95%). Os doentes que eram homocigóticos PM tiveram 1,64 vezes maior probabilidade de sofrer TD em comparação com outros doentes que sofrem de esquizofrenia, mas o efeito não foi estatisticamente significativo. Os doentes esquizofrênicos PM para o CYP2D6 quando tratados com antipsicóticos tem 43% mais predisposição para desenvolver discinesia tardia (Patsopoulos NA E, et al.2005).<sup>[56]</sup>

O aumento do peso é também um efeito adverso que ocorre na terapêutica com alguns destes fármacos. Um estudo de 11 doentes esquizofrênicos caucasianos a receber tratamento com olanzapina revelou uma associação entre PM para o CYP 2D6 (CYP 2D6\*3, CYP2D6\*4) e o aumento de massa corporal. Verificou-se que os doentes PM tinham um maior aumento de massa corporal devido ao aumento da concentração plasmática de olanzapina (Ellingrod et al. 2002).<sup>[57]</sup>

Existe uma extensa quantidade de trabalhos sobre a influência dos polimorfismos do CYP2D6 e o tratamento com antipsicóticos, no entanto não se faz rotineiramente a fenotipagem ou genotipagem para CYP2D6 em doentes que vão iniciar este tipo de terapêutica. O CYP2D6 é o gene mais importante no metabolismo dos antipsicóticos, principalmente de seis antipsicóticos típicos (tioridazina, perfenazina, zuclopentixol, haloperidol e clorpromazina) e dois antipsicóticos atípicos (risperidona e, em certa parte olanzapina).<sup>[26]</sup>

Os genes são apenas parcialmente responsáveis pela variabilidade do tratamento. Há fatores não genéticos tais como fatores clínicos, ambientais e demográficas que contribuem para o resultado do tratamento com antipsicóticos. O início precoce da psicose é tipicamente associada com um pior prognóstico. O tratamento concomitante com fármacos que são metabolizados pelas mesmas vias metabólicas influencia a taxa de metabolismo e o aparecimento de reações adversas (Arranz, et al 2011).<sup>[58]</sup>

Há ligações claras entre as características clínicas e o resultado ao tratamento. A resposta precoce aos antipsicóticos (durante as primeiras 2-4 semanas) é um forte indicador de maior eficácia ao tratamento, em doentes com o primeiro episódio psicótico (Stauffer VL, et al.2011).<sup>[59]</sup>

A duração de psicose não tratada está associada com o prognóstico da doença, uma maior duração de psicose não tratada está associada com aumento da gravidade dos sintomas negativos, mas não com a gravidade dos sintomas positivos. A duração da psicose não tratada pode ser um fator de prognóstico potencialmente modificável (Perkins DO, et al, 2005).<sup>[60]</sup>

### 3.2-Variantes genéticas no CYP 1A2

O gene CYP 1A2 está localizado no braço longo do cromossoma 15 (região 15q24), tem sete exões, sendo o primeiro não codificante. Esta enzima tem 16 alelos numerados de \*1 a \*16. O alelo \*1 tem 21 subtipos dos quais se destaca \*1C e \*1F. O alelo \*1C está associado à diminuição da atividade metabólica. O alelo \*1F está associado à indução da enzima por hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, fumadores portadores deste alelo têm um aumento da atividade metabólica de 1,6 vezes. A enzima CYP 1A2 apresenta grande variabilidade interindividual, para além de ser induzido pelo tabaco é também induzido por carne grelhada e por fármacos tais como a rifampicina, omeprazol, carbamazepina, ritonavir e fenitoína. Há evidências que as mulheres têm menor atividade média do CYP 1A2 do que os homens, os contraceptivos orais e a gravidez diminuem a atividade desta enzima. A fluvoxamina, fluoxetina, nortriptilina e amitriptilina são fármacos que diminuem a atividade do CYP 1A2. [26] [28] O CYP 1A2 está envolvido na desmetilação da cafeína, este é o passo mais importante na biotransformação desta molécula, por isso a taxa de desmetilação da cafeína é utilizada como método para estabelecer a atividade enzimática do CYP 1A2 (fenotipagem). Esta enzima tem baixa afinidade para os antipsicóticos, no entanto elevada capacidade metabólica, a sua concentração é em média 6 vezes superior à concentração do CYP 2D6. Está clinicamente bem estabelecido que 80% dos doentes esquizofrénicos são fumadores e por isso tendem a ter uma atividade aumentada do CYP 1A2. O CYP1A2 é a principal enzima envolvida no metabolismo da clozapina e olanzapina. [41] [5]

Diversos estudos demonstraram que fumar tem um efeito significativo sobre a concentração de haloperidol, uma vez que o tabaco é um forte indutor do CYP1A2. Jann et al, referiu menores concentrações de haloperidol no estado estacionário e maior eliminação em indivíduos fumadores

comparando com indivíduos não fumadores. Este estudo foi realizado em 50 doentes esquizofrénicos dos quais 23 eram fumadores (consumidores de mais de um maço de tabaco

Quadro 3.7 – Comparação da concentração de haloperidol, HR e da clearance de haloperidol em fumadores e não fumadores. [61]

	N	Age (yrs)	Weight (kg)	Height (in.)	HL Dose (mg/d)	HL Cp (ng/ml)	HL Cl (L/min)	HL Cl ratio	RH Cp (ng/ml)
Smokers	23	35.80 ±10.61	70.25 ±15.55	66.48 ±3.22	38.34 ±18.58	16.83 <sup>a</sup> ±9.25	1.58 <sup>b</sup> ±0.78	1.44	16.76 <sup>c</sup> ±18.81
Nonsmokers	27	40.35 ±14.12	66.40 ±13.78	65.90 ±3.44	45.51 ±23.80	28.80 ±18.42	1.10 ±0.36		34.23 ±29.91

<sup>a</sup>  $t=2.825$ ,  $df=48$ ,  $P<0.01$

<sup>b</sup>  $t=2.884$ ,  $df=48$ ,  $P=0.0052$

<sup>c</sup>  $t=2.144$ ,  $df=48$ ,  $P<0.05$

men + SD

HL = Haloperidol

RH = Reduced Haloperidol

Cp = Plasma Concentration

Cl = Clearance

por dia) e 27 não fumadores. Após 7 dias de tratamento com haloperidol foi determinado a concentração do metabolito reduzido por radioensaio. Os doentes foram avaliados pela escala CGIS (Clinical Global Impression Scale). Os fumadores tinham concentrações

plasmáticas de haloperidol significativamente menores do que os não fumadores, logo a eliminação do fármaco foi significativamente maior em fumadores do que em não fumadores (quadro 3.7). Não houve diferenças significativas na escala CGIS entre fumadores e não fumadores, ou seja não houve diferenças no efeito terapêutico e nos efeitos adversos apresentados. Com não se verificou alteração no efeito terapêutico, as concentrações apresentadas pelos dois grupos muito provavelmente estavam dentro da margem terapêutica do fármaco. Este estudo sugere que as concentrações plasmáticas devem ser cuidadosamente monitorizados quando os doentes iniciam ou param de fumar (Jann et al., 1986).<sup>[61]</sup> Shimoda K, também chegou à mesma conclusão, num estudo realizado em 66 doentes esquizofrênicos japoneses do sexo masculino tratados com haloperidol, dos quais 22 eram não fumadores e 44 eram fumadores. Houve uma correlação positiva entre a concentração plasmática de haloperidol e a dose diária do fármaco por Kg de peso corporal. Os fumadores apresentaram concentrações plasmáticas significativamente mais baixas por dose diária administrada, por Kg de peso corporal, em comparação com o grupo de não fumadores. A correlação encontrada foi obtida apenas em doses administradas inferiores a 0,2 mg/kg. Para doses superiores a 0,2 mg/kg não se verificou diferenças significativas na concentração plasmática de fármaco, (por dose diária administrada, por kg de peso corporal) entre fumadores e não fumadores. Este estudo demonstra que fumar induz enzimas envolvidas no metabolismo de haloperidol, o que resulta em menores concentrações plasmáticas em fumadores do que em não fumadores, principalmente para doses mais baixas de fármaco (Shimoda et al 1999).<sup>[62]</sup>

Há fármacos que alteram a atividade metabólica das enzimas, e por isso interferem com o metabolismo de outros medicamentos que estejam a ser administrados em simultâneo. Segundo Daniel et al, 1994 e Vandel et al., 1995, a co-administração de haloperidol e fluvoxamina, um forte inibidor do CYP 1A2 e CYP3A4, leva ao aumento dos níveis plasmáticos de haloperidol. Daniel et al, verificou num pequeno estudo com quatro doentes esquizofrênicos que foram tratados com estes dois fármacos e também com benztropina. Esta combinação de tratamento prejudicou gravemente o desempenho dos indivíduos, em testes de memória e atenção (Daniel et al,1994).<sup>[63]</sup> Vandel et al, realizou

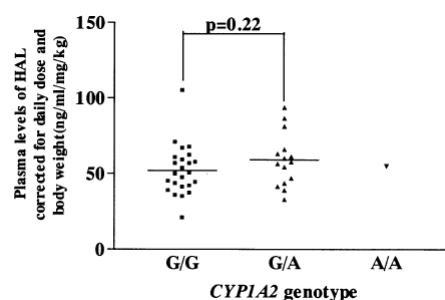


Figura 3.8 – Impacto do polimorfismo G/A do CYP1A2 (na posição 2964, região 5') sobre a concentração de haloperidol corrigida à idade.<sup>[65]</sup>

um estudo em 29 doentes esquizofrênicos, estes doentes foram fenotipados com dextromertorfano (metabolizado principalmente pelo CYP 2D6) e mefenitoína duas vezes. A primeira fenotipagem foi quando estavam a ser tratados com antipsicóticos, a segunda quando estavam a ser tratados com antipsicóticos e fluvoxamina (150 mg/dia) ou fluoxetina (20 mg/dia). A fluoxetina é um forte inibidor do CYP 2D6. Verificou-se na urina um aumento estatisticamente significativo do rácio metabólico dextromertorfano / dextrorfano e na mefenitoína S / R após o tratamento com fluoxetina ou fluvoxamina. Seis doentes que geneticamente eram EM passaram a ser PM aquando do tratamento com a fluoxetina e o mesmo aconteceu a dois doentes tratados com fluvoxamina. A fluvoxamina induziu um aumento moderado dos níveis plasmáticos de haloperidol e do seu metabolito reduzido mas não causou qualquer alteração nos níveis plasmáticos de ciamemazina e levomepromazina. Este estudo sugere que a fluoxetina e fluvoxamina interferem com o metabolismo de fármacos antipsicóticos, por um mecanismo que implica o CYP2D6, o CYP 1A2 e possivelmente outras isoformas de citocromo P450 (Vandel et al, 1995).<sup>[64]</sup>

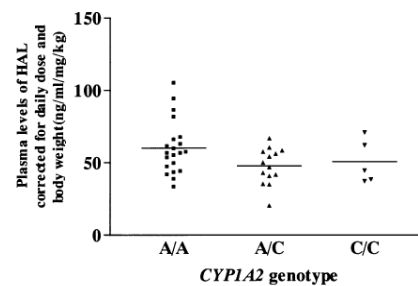


Figura 3.9 – Impacto do polimorfismo C/A do CYP1A2 (no intrão 1 na posição 734) sobre a concentração de haloperidol corrigida à idade e peso.<sup>[65]</sup>

Dois polimorfismos do CYP 1A2 (que aumentam a atividade do enzima) foram estudados e correlacionados com a concentração plasmática de haloperidol em 40 doentes esquizofrênicos japoneses, fumadores do sexo masculino. Foi estudado um SNP C→A no intrão 1 na posição 734 e um SNP G→A na posição 2964 da região 5' do CYP1A2. Para o polimorfismo na posição 734, a frequência do alelo A foi de 70% e do alelo C foi de 30%, o que está de acordo com as frequências alélicas encontradas na população caucasiana. Para o polimorfismo na posição 2964 a frequência do alelo G foi 76,3 e do alelo A 23,7, o que está de acordo com as frequências alélicas encontradas na população Japonesa. Para ambos os SNP não se encontrou diferenças na concentração plasmática de haloperidol, (corrigida para a dose administrada, e peso) de acordo com os diferentes genótipos (figura 3.8 e 3.9). Este estudo sugere que a genotipagem do CYP1A2 para estes dois polimorfismos, não prevê a concentração plasmática de haloperidol em fumadores esquizofrênicos do sexo masculino (Shimoda et al., 2002).<sup>[65]</sup>

Carrillo Ja afirma que a adição de uma dose baixa de fluvoxamina (25 mg duas vezes ao dia) aumenta para o dobro a concentração média de tioridazina, mesoridazina e

sulforidazina. Este estudo foi realizado em 10 doentes esquizofrénicos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 36 e 78 anos. As concentrações de tioridazina, mesoridazina e sulforidazina foram medidas em

Quadro 3.8 – Aumento da concentração de tioridazina e seus metabolitos. <sup>[66]</sup>

Metabolito	Concentração	
Tioridazina	0,40-1,21 mmol/l (225%)	P <0,002
Mesoridazina	0,65-2 mmol/l (219%)	P <0,004
Sulforidazina	0,21-0,56 mmol/l (258%)	P <0,004

amostras de plasma, em três momentos diferentes: no primeiro momento durante a monoterapia com tioridazina, seguidamente após a administração de uma dose baixa de fluvoxamina e duas semanas após a descontinuação da fluvoxamina. A média da concentração de tioridazina e dos seus metabolitos, diminuíram após duas semanas de descontinuação da fluvoxamina, (quadro 3.8) apesar de três doentes continuarem a apresentar concentrações elevadas de tioridazina e metabolitos. A fluvoxamina interfere com o metabolismo da tioridazina via CYP 1A2 e CYP 2C19, é por isso necessário uma cuidadosa monitorização da concentração de tioridazina para evitar a sua acumulação e potenciais efeitos adversos (Carrillo JA, et al.,1999). <sup>[66]</sup>

O metabolismo da clozapina ainda não está totalmente esclarecido, há estudos que indicam o envolvimento secundário do CYP 2D6, outros estudos não encontram qualquer envolvimento desta enzima. Segundo Ozdemir V e Jerling M o CYP 1A2 é a principal enzima envolvida no metabolismo da clozapina. Jerling M desenvolveu um estudo com 4 grupos de doentes emparelhados, um grupo estava simultaneamente a ser tratado com benzodiazepinas, outro a ser tratado com carbamazepina, o terceiro a ser tratado com fluvoxamina, e por último, um grupo controlo só a ser tratado com clozapina. Determinou-se a razão entre a taxa de clozapina plasmática e a dose administrada. Não se verificou diferença na concentração de clozapina em função da dose, entre o grupo controle e o grupo tratado com benzodiazepinas. Doentes tratados simultaneamente com carbamazepina apresentaram concentração de clozapina 50% menores que o grupo controle, indicando que a carbamazepina é um indutor do metabolismo da clozapina. Os quatro doentes a serem tratados com clozapina e simultaneamente com fluvoxamina, três deles mostraram uma concentração muito superior de clozapina. A indução do metabolismo pela carbamazepina pode ser parcialmente mediado pelo CYP 3A4, e a inibição pela fluvoxamina é mediado pelo CYP 1A2. (Jerling M, et al 1994) <sup>[67]</sup> Ozdemir V, afirma que a fenotipagem para o CYP 1A2 com um simples teste de cafeína, pode contribuir para a individualização da dose da clozapina. Este estudo acompanhou prospectivamente 18 doentes que estavam a ser tratados com clozapina. Sabe-se que uma concentração de clozapina maior do que 1150 nmol / L aumenta a probabilidade de

eficácia antipsicótica, a concentração deste fármaco pode variar em mais de 45 vezes durante um tratamento a longo prazo. A atividade do CYP1A2 in vivo foi medida através do rácio metabólico da cafeína (RMC), as amostras foram colhidas e analisadas 5 dias após o tratamento. Foi encontrada uma associação negativa significativa entre a RMC, a concentração clozapina ( $p < 0,01$ ) e norclozapina ( $p < 0,01$ ). Os não fumadores apresentaram concentrações de clozapina 3 vezes superiores e de norclozapina 2 vezes superiores aos fumadores. A idade, o peso, a creatinina no soro, e o consumo de sumo de toranja não contribuíram significativamente para a variabilidade na concentração de clozapina e norclozapina ( $p > 0,05$ ) (Özdemir V, et al 2001).<sup>[68]</sup>

A clozapina é metabolizada 70% pelo CYP1A2, por isso realizou-se um estudo para verificar o efeito do tabaco na metabolização da clozapina em indivíduos fumadores portadores do polimorfismo na posição 734 do CYP1A2. A amostra do estudo foi 80 doentes esquizofrénicos em tratamento com clozapina a longo prazo. Os fumadores apresentaram uma razão de concentração em função da dose (C/D) 2, 5 vezes menor que os não fumadores. A média de dose de clozapina de manutenção em fumadores foi 382 mg/dia e para não fumadores 197 mg/dia. Neste estudo não se verificou diferenças significativas na razão C/D, nem nas doses diárias de manutenção de clozapina em função do genótipo CYP 1A2. Estes resultados indicam que a eliminação da clozapina e a dose de manutenção está relacionada com o comportamento tabágico, e este polimorfismo parece não ter aqui um papel relevante. O ajuste da dose com base no facto da pessoa ser fumador ou não poderia ser importante para evitar intoxicações ou doses ineficazes (Van der Weide J, et al., 2003).<sup>[69]</sup>

Bondolfi G, reportou o caso de 2 doentes esquizofrénicos a serem tratados com clozapina que deixaram de fumar abruptamente. No primeiro caso em 2 semanas de cessão tabágica, os doentes tiveram maior fadiga, sedação, e concentrações plasmática de clozapina 3 vezes superiores. No segundo caso verificou-se um forte aumento da concentração plasmática de clozapina após 6 dias de cessação tabágica, devido ao internamento num hospital onde era proibido fumar. Neste segundo doente para além da cessão tabágica a substituição de omeprazol (um forte inibidor do CYP1A2) por pantoprazol (um inibidor fraco do CYP 1A2) contribuiu para o forte aumento da concentração plasmática de clozapina. A genotipagem do CYP1A2 dos dois doentes revelou que eram portadores do genótipo AA para o polimorfismo C→A na posição 164, no intrão 1 do CYP1A2 (CYP 1A2 \*1F). Este estudo conclui que doentes a tomar clozapina e simultaneamente fumadores devem ser alertados que caso decidam deixar de fumar devem informar o médico. Para além disso, muitos doentes a fazer

esta terapêutica são internados, em hospitais nos quais há restrição tabágica isto deve ter-se em conta na farmacocinética/ farmacodinâmica da terapêutica (Bondolfi G et al, 2005).<sup>[70]</sup>

Stimmel GL, reportou o caso de um doente esquizofrênico fumador de 25 anos que estava a ser tratado com clorpromazina. Este doente parou de fumar abruptamente e verificou-se um aumento da concentração plasmática de clorpromazina associado a um aumento de efeitos adversos. Os níveis plasmáticos do fármaco bem como a gravidade dos efeitos adversos estavam, provavelmente, correlacionados com o fato de ter deixado de fumar, uma vez que o CYP1A2 deixou de ser induzido (Stimmel GL et al, 1983).<sup>[71]</sup>

Segundo Pantuck, os doentes esquizofrênicos fumadores a serem tratados com clorpromazina tinham uma concentração plasmática de fármaco 24% menor do que os não fumadores e AUC em função do tempo foi 36% menor, embora estas diferenças não fossem significativas. Este estudo realizou-se numa amostra de 17 doentes esquizofrênicos a receber tratamento com clorpromazina dos quais 8 eram fumadores e 9 não fumadores. Dos 8 fumadores, seis não se tornaram sonolentos, 1 ficou sonolento e 1 adormeceu. No grupo de não fumadores, 3 tornaram-se sonolentos, 1 moderadamente sonolento e cinco adormeceram. Nos não fumadores também se observou uma redução em 46% na pressão ortostática relativamente aos fumadores. Não se verificou correlação entre as concentrações plasmáticas de fármaco e o grau de sonolência ou hipotensão ortostática. Segundo estes autores é improvável que o tabaco esteja a influenciar os efeitos da clorpromazina, e a induzir o seu metabolismo (Pantuck EJ et al, 1982).<sup>[72]</sup>

Estudos in vitro, indicam que a olanzapina é metabolizada pelo CYP 1A2 formando a N-desmetilolanzapina e 7-hidroxiemetilolanzapina, o CYP2D6 origina a 2-hidroxiemetilolanzapina.<sup>[28]</sup> Em 1997 foi criado um teste de monitorização terapêutica no soro baseado em HPLC para a deteção da olanzapina e do seu metabolito principal. Entre 1997 e 1999 foram realizados 753 testes e recolhidas informações sobre as variáveis clínicas dos doentes. Após o processo de exclusão foram selecionados 193 doentes. A razão concentração de olanzapina por dose administrada (C/D) varia até 25 vezes e a razão da concentração de hidroxiemetilolanzapina pela dose de administrada varia até 22 vezes. A razão C/D para a olanzapina foi superior nas mulheres (7,2 nmol/L/mg) do que para os homens (5,2 nmol/l/mg) ( $p < 0,01$ ). Os não fumadores tiveram uma razão C/D (9,2 nmol/L/mg) superior aos fumadores (4,0 nmol/L/mg), ( $p < 0,001$ ). O grupo de pessoas que apresentaram maiores efeitos adversos tiveram concentrações de olanzapina 22 vezes mais elevadas do que o grupo sem efeitos adversos ( $p < 0,05$ ). Concluiu-se que os doentes que estavam também a ser tratados com carbamazepina obtiveram um razão C/D menor em 71% do que os doentes em monoterapia.

Em conclusão, os homens fumadores apresentam menores concentrações de fármaco que os não fumadores, bem como as mulheres (Skogh E, et al 2002).<sup>[73]</sup>

Segundo S. Hägg, não há correlação significativa entre a atividade do CYP1A2, medido por um teste de cafeína e a depuração oral de olanzapina. Também não foram encontradas diferenças farmacocinéticas de olanzapina entre EM e PM para o CYP2D6. Este estudo foi realizado em 17 voluntários saudáveis não fumadores dos quais 12 eram EM e 5 eram PM para o CYP2D6. A amostra foi tratada após uma dose oral de 7,5 mg de olanzapina e 96 horas depois foi determinada a concentração plasmática por cromatografia. Os 12 indivíduos EM receberam uma dose oral de cafeína de 200 mg, 2 semanas antes e 2 semanas depois do tratamento com olanzapina. A concentração de cafeína e de paraxantina foi medida na saliva dez horas após a sua ingestão. Determinou-se a razão paraxantina/cafeína para determinar a atividade do CYP1A2. Não houve correlação entre a atividade do CYP 1A2 e a clearance oral de olanzapina (figura 3.10). Também não se verificou diferenças significativas entre os parâmetros farmacocinéticos da olanzapina e o genótipo EM ou PM para o CYP2D6 (Hägg S, et al 2001).<sup>[74]</sup>

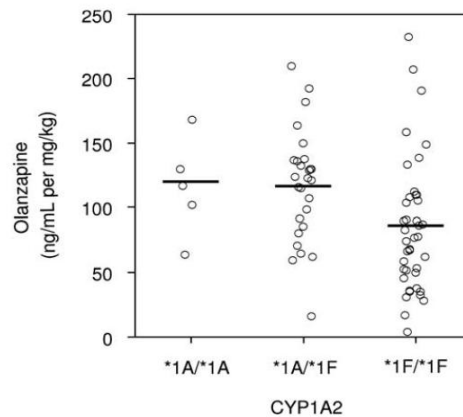


Figura 3.10 – Concentração plasmática de olanzapina em função do genótipo CYP 1A2. Concentração: 121 mg/ml para CYP1A2\*1/1; 117 mg/ml para heterozigóticos e 87 mg/ml para homozigóticos CYP1A2\*1F/\*1F.<sup>[74]</sup>

Num outro estudo os doentes portadores do genótipo CYP1A2 \* 1F (-163A, rs762551) apresentaram concentrações plasmáticas de olanzapina 22% mais baixas do que os homozigóticos ou heterozigóticos para CYP1A2\*1A. Esta conclusão foi obtida a partir de um estudo com 124 doentes de origem caucasiana, a serem tratados com olanzapina (2,5 a 30 mg por dia) durante pelo menos quatro semanas. Obteve-se a concentração plasmática de 73 doentes (36 homens, 37 mulheres) dos quais 30 eram fumadores. Dos 73 doentes 41 eram homozigóticos CYP1A2 \*1F, 27 eram heterozigóticos para variante e 5 eram homozigóticos de referência. Havia 6 doentes a serem co-medicados com carbamazepina, estes obtiveram concentrações séricas de olanzapina

Quadro 3.9 - Fatores que influenciam a variabilidade na concentração plasmática de Olanzapina.<sup>[75]</sup>

Factors affecting olanzapine plasma concentration (nmol/L)/(mg/day)	Expected values	p value
Male gender	-4.91	<0.001
UGT1A4 142T>G	-3.46	0.019
Smoking	-2.93	0.022

menores. As concentrações superiores de olanzapina foram significativamente correlacionados com a melhoria dos sintomas paranoicos e depressivos nos doentes. Não se verificou nenhuma relação entre a concentração plasmática de olanzapina e o aparecimento de efeitos adversos. Este estudo demonstra que o genótipo CYP1A2\*1F/1F influencia significativamente a concentração de olanzapina (quadro 3.9). Assim, a determinação do genótipo CYP1A2 \* 1F pode ser útil para decisões do tratamento clínico (Laika,et al, 2010).<sup>[75]</sup>

Foi realizado um estudo em 121 (77 homens e 44 mulheres) doentes esquizofrênicos para determinar a relação entre o genótipo CYP1A2, e o polimorfismo UGT1A4 142T> G com a concentração plasmática de olanzapina (dose diária média de 12,2 mg). A amostra era composta por 50 fumadores e 71 não fumadores. O principal responsável pela variabilidade na resposta à olanzapina é o sexo masculino uma vez que levou à diminuição da concentração do fármaco em 35 %. A pessoa ser portadora do SNP UGT1A4 142 T> G (diminuiu a concentração de olanzapina em 25%), é o segundo responsável pela variabilidade na resposta ao fármaco, o ultimo responsável é a pessoa ser fumadora, uma vez que leva à diminuição da concentração do fármaco em 21%. As frequências alélicas do gene CYP1A2, MDR1 e UGT1A4 estão apresentadas na figura 3.11. A idade, o peso e variações no gene MDR1 e CYP1A2 não apresentaram impacto significativo na concentração plasmática de olanzapina. Tem sido recomendada a monotorização da terapêutica com olanzapina para contornar a elevada variabilidade na resposta à terapêutica. Os fumadores tiveram concentrações plasmáticas mais baixas do que os não fumadores. Os homens também tiveram menor concentração plasmática do fármaco que as mulheres. Este estudo concluiu que o SNP UGT1A4 está associado a concentrações plasmáticas menores de olanzapina ou seja as pessoas portadoras do alelo UGT1A4 142 G (com uma frequência na população de 15 a 20%) tratados com doses padrões de olanzapina estão sujeitos a uma exposição subterapêutica. Não se observou correlação entre o genótipo CYP1A2\*1F em fumadores e a concentração de fármaco, provavelmente porque a olanzapina é metabolizada principalmente pela UGT1A4 (Ghotbi et al., 2010).<sup>[76]</sup>

Gene and SNP	Genotype	Number of patients (n=112)
<i>CYP1A2</i>		
-2467 delT	TT	92
	T/delT	18
	delT/delT	2
-729C>T	CC	112
	CT	0
	TT	0
-163C>A	CC	7
	CA	38
	AA	67
<i>UGT1A4</i>		
142T>G	TT	83
	TG	29
	GG	0
<i>MDR1</i>		
3435C>T	CC	21
	CT	51
	TT	40
2677G>T	GG	32
	GT	58
	TT	22

Figura 3.11 -Frequências genotípicas para o CYP1A2, UGT1A4 e MDR1.<sup>[76]</sup>

Segundo VS Basile, o polimorfismo (C→A) no primeiro intrão do CYP 1A2 posição 734, está associado ao grau de indução deste gene em indivíduos fumadores. Os fumadores com o genótipo C/C têm atividade CYP 1A2 40% mais baixa em comparação com os homozigóticos para a variante A. Esta conclusão foi obtida a partir de um estudo de 85 doentes esquizofrênicos aos quais se avaliou a TD pela escala AIMS. A pontuação média AIMS em doentes com o genótipo (C/C) (associado com a redução da indução do CYP1A2) foi de 2,7 e 3,4

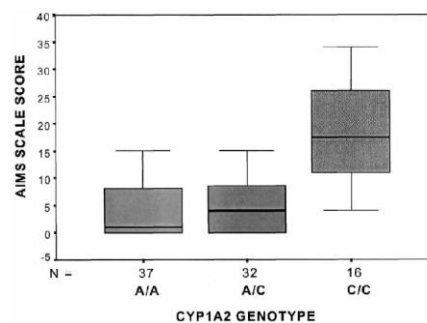


Figura 3.12 - Escala AIMS para os diferentes genótipos do CYP1A2. Genótipo C/C tem em média  $17.8 \pm 9.8$ , o genótipo A/C é  $6.6 \pm 8.6$  e o genótipo AA é  $5.2 \pm 7.9$ .<sup>[77]</sup>

vezes maior do que em pessoas com o genótipo A/C ou A/A (figura. 3.12). Neste estudo 74% dos doentes eram caucasianos e 26% eram afro-Americanos. Verificou-se que os afro-americanos têm uma maior ocorrência do alelo C (C = 0,48, A = 0,52) do que em caucasianos (C = 0,34 A = 0,66). Tanto em caucasianos como em afro-Americanos, verifica-se que os homozigóticos C/C têm maior pontuação na escala AIMS. O CYP2D6 pode ser saturado com altas concentrações de substrato e pode ocorrer a contribuição relativa de vias metabólicas alternativas (por exemplo CYP1A2). As vias metabólicas alternativas ganham maior importância principalmente durante o tratamento crônico com altas doses de antipsicóticos. O fumo também pode alterar o risco para a TD através de um efeito farmacodinâmico da nicotina, o que pode influenciar as observações retiradas neste estudo, a variabilidade na dose de antipsicótico e duração da exposição são, potenciais, fontes de confundimento (Basile et al., 2000).<sup>[77]</sup>

Thomas G, não apoiou esta hipótese, com base num estudo realizado numa amostra de 119 doentes Alemães dos quais 82 eram fumadores e 37 tinham hábitos tabágicos desconhecidos. A média de pontuação AIMS não diferiu de acordo com o genótipo C/C, A/C ou A/A (quadro 3.10). O método seguido no estudo foi igual ao realizado por Basile. Estes resultados não suportam a hipótese de que o gene CYP1A2, está envolvido na etiologia da TD em doentes com esquizofrenia. A

Quadro 3.10- Pontuação AIMS de acordo com a distribuição do genótipo.<sup>[78]</sup>

	Genotypic distribution			P value
	A/A genotype	A/C genotype	C/C genotype	
Total sample, n = 119	62	48	9	
TD <sup>+</sup> , n = 56	30	21	5	
TD <sup>-</sup> , n = 63	32	27	4	0.781 <sup>a</sup>
AIMS score (median)	4	5	7	0.827 <sup>b</sup>
Smokers, n = 82	39	38	5	
TD <sup>+</sup> , n = 40	21	16	3	
TD <sup>-</sup> , n = 42	18	22	2	0.558 <sup>a</sup>
AIMS score (median)	8	5	7	0.564 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Two-tailed Fisher exact test.  
<sup>b</sup>Kruskal-Wallis test.

diferença de resultados pode ser explicada pelo recurso à genotipagem, uma vez que pode haver diferenças fenotípicas entre as duas amostras (Schulze et al., 2001).<sup>[78]</sup>

Em outros estudos, investigou-se a relação entre outros polimorfismos do CYP 1A2 e o aparecimento de TD. AK Tiwari, desenvolveu um estudo em que foi sequenciada a região codificante deste gene, para determinar a presença de polimorfismos e a sua correlação com a TD. Foram encontrados 4 polimorfismos a CYP1A2\*1F (intração A rs2472304), rs3743484 (intração D) e rs2470890 (CYP1A2 1545 C4T) no exão 7. Apenas o polimorfismo 1545 C→T tem associação com a suscetibilidade para o aparecimento de TD, uma vez que os portadores de uma ou duas cópias do alelo T tinham uma pontuação maior na escala AIMS quando tratados com antipsicóticos

típicos apesar de não ser estatisticamente

significativa (Quadro 3.11). Neste estudo os autores também verificaram se este gene estava envolvido na predisposição para o aparecimento da doença. O

polimorfismo 1545 C→T do CYP1A2 apresenta uma associação estatisticamente significativa com o aparecimento da doença. Foi estudado a associação do CYP1A2\*1F e do CYP1A2\*1C com o aparecimento da doença, uma vez que o alelo C tem uma sobre-expressão na população controlo o que indica que é um alelo protetor para a doença. Neste estudo a presença de fumadores foi baixa por isso não será uma contribuição para a variabilidade encontrada (Tiwari, et al, 2007).<sup>[79]</sup>

O polimorfismo C163A do gene CYP 1A2 está associado ao aparecimento de discinesia tardia aquando do tratamento com antipsicóticos em populações Asiáticas. As pessoas homozigóticas para o genótipo CC têm 40% menos atividade da enzima em comparação com os homozigóticos para a variante. Esta investigação foi realizada em doentes chineses esquizofrénicos, a descrição do estudo está feita anteriormente. Concluiu-se que a frequência do alelo C para o CYP 1A2 em

Quadro 3.11 - Distribuição genotípicas para o CYP1A2 1545 C→T nos doentes com TD (TD-Y) e sem TD (TD-N) a serem tratados com antipsicóticos.<sup>[79]</sup>

Class of drug	Status	Genotype distribution			P-value <sup>a</sup>
		C\C	C\T	T\T	
Typical	TD-Y	9	15	1	$\chi^2 = 5.15, df = 1, P = 0.033,$ $F(1,21) = 2.85, P = 0.106, r^2 = 0.261$ Power = 0.364
	TD-N	6.33 ± 3.87 <sup>b</sup>	7.25 ± 3.92 <sup>b</sup>	2	
Atypical	TD-Y	13	6	0	$\chi^2 = 0.105, df = 1, P = 0.812,$ $F(1,15) = 0.042, P = 0.84, r^2 = 0.128$ Power = 0.054
	TD-N	6.0 ± 3.91 <sup>b</sup>	5.83 ± 2.64 <sup>b</sup>	1	
Typical+both	TD-Y	30	34	3	$\chi^2 = 4.44, df = 1, P = 0.039$
	TD-N	96	58	6	
Total	TD-Y	43	40	3	$\chi^2 = 3.028, df = 1, P = 0.194$
	TD-N	121	71	7	

<sup>a</sup>Clump was used for estimating the P-value.  
<sup>b</sup>Mean AIMS score ± s.d.

Quadro 3.12 – Distribuição das frequências alélicas e genotípicas para pessoas com e sem TD.<sup>[54]</sup>

	With TD	Without TD	P value
<i>CYP1A2</i> genotype			
CC	10 (0.14)	6 (0.09)	0.021
AC	36 (0.49)	20 (0.30)	
AA	27 (0.37)	40 (0.61)	
Allele			
C	56 (0.38)	32 (0.24)	0.012
A	90 (0.62)	100 (0.76)	

doentes com discinesia tardia foi 38% e 24% em doentes sem TD. A frequência do alelo C foi significativamente maior no grupo de TD em relação ao grupo que não apresentava TD ( $P < 0,05$ ) (Quadro 3.12). A média de pontuação na escala AIMS não diferiu entre os

Quadro 3.13 – Média de pontuação na escala AIMS em função do genótipo para os doentes que apresentaram TD fumadores e não fumadores<sup>[54]</sup>

	All TD patients	TD patients who smoke	P value
<i>CYP1A2</i> genotype			
CC	6.30±2.05 (n=10)	6.80±1.64 (n=5)	P>0.05
CA	7.22±2.97 (n=36)	6.28±2.26 (n=14)	
AA	6.81±3.38 (n=27)	6.81±3.83 (n=16)	

indivíduos com genótipo A/A, A/C, C/C para os fumadores e para não fumadores (Quadro 3.13). Este estudo apresenta algumas limitações que já foram mencionadas anteriormente, pode acrescentar-se que apesar de 165 indivíduos da amostra serem fumadores não se sabe informação detalhada sobre os seus hábitos tabágicos. Sabe-se que fumar correlaciona-se positivamente com a atividade do CYP 1A2, e o tabagismo pode também alterar o efeito de TD através da farmacodinâmica da nicotina, daí que diferenças interindividuais nos hábitos tabágicos podem influenciar estas conclusões. O polimorfismo C→A pode exercer efeito direto sobre o aparecimento de TD ou alternativamente, este polimorfismo pode estar em LD com o SNP G→A na região 5' do gene CYP 1A2 na posição 2964 a montante do início da transcrição (Fu et al., 2006).<sup>[54]</sup>

### 3.3-Variantes genéticas no CYP 3A

A família CYP 3A é responsável por 30% do total de enzimas do citocromo, no fígado humano, e pela maioria das enzimas no intestino. O CYP 3A metaboliza 45 a 60% de todos os fármacos conhecidos. As isoformas CYP 3A4 e CYP3A5 são as mais relevantes no fígado humano, ambos as enzimas metabolizam os mesmos substratos e possivelmente as mesmas reações. As enzimas CYP3A4 e CYP3A5, estão localizados no braço longo do cromossoma 7, (q21 -q22.1). Esta família de enzimas é responsável pelo metabolismo da quetiapina, ziprasidona e haloperidol. Estas enzimas são induzidas por fármacos como a carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina e corticosteróides. Há também substâncias que inibem estas enzimas tais como o cetaconazol, a Eritromicina e compostos presentes no sumo de toranja. O CYP3A5 está presente numa minoria da população caucasiana. Dois polimorfismos no CYP 3A5, CYP3A5\*3 e CYP 3A5\*6 causam splicing alternativo, e resultam em proteínas sem expressão. Apenas as pessoas com CYP 3A5\*1 expressam grandes quantidades de proteínas. O CYP 3A5 representa mais de 50% do total de enzimas do citocromo p450 no fígado humano. A maioria dos estudos consideram apenas a enzima CYP 3A4, mas o

CYP3A5 aparece em 33 % dos caucasianos da América do norte e 60% dos afro-americanos podendo levar a resultados contraditórios. [26] [28]

Num estudo in vitro para analisar o metabolismo do haloperidol (H) verificou-se, que este é metabolizado principalmente pelo CYP3A4 em haloperidol 1,2,3,6-tetrahidropiridina (HTP), posteriormente sofre metabolização pelo CYP3A4 e CYP2D6 em haloperidol piridínio (HP+) (Quadro 3.14). O CYP3A4 e CYP2D6 são também responsáveis pela N-desalquilação dando origem ao haloperidol reduzido (HR). O CYP3A4 também catalisa a oxidação do HR para voltar a haloperidol (figura 3.13). Sabe-se que a formação do haloperidol piridínio é responsável pelos efeitos neurotóxicos ocorridos durante o tratamento. De acordo com este estudo a co-administração de certos inibidores de citocromos P450 pode levar à redução da formação de HP + e reduzir os possíveis efeitos neurotóxicos. (Fang et. al, 1997) [80]

Quadro 3.14- Conversão metabólica do haloperidol pelo CYP 2D6 e CYP3A4 [80]

Substrate	HAL	HTP	HP <sup>a</sup>	MS <sup>b</sup>	CPHP	CPTP
CYP2D6						
HAL		—	—	—	0.75 ± 0.09	—
RH	—	—	—	—	—	—
HTP	—	—	2.65 ± 0.66	—	—	—
HP <sup>a</sup>	—	—	—	—	—	—
CYP3A4						
HAL		0.48 ± 0.10	2.39 ± 0.21	1.06 ± 0.12	10.66 ± 1.18	—
RH	3.75 ± 0.40	—	—	—	4.58 ± 0.38	—
HTP	—	—	2.91 ± 0.21	0.94 ± 0.16	—	6.70 ± 1.89
HP <sup>a</sup>	—	—	—	—	—	—

<sup>a</sup> HAL (0.1 mM), RH (0.1 mM), and HTP (0.05 mM) were incubated with CYP3A4 or CYP2D6 for 60 min. Data are means (±SE) of three independent experiments and are presented as nmol/mg microsomes/hr.

<sup>b</sup> The kinetics for MS, a metabolite of HAL which has not yet been fully characterized, were estimated using the calibration curve of HP<sup>a</sup>, but accurate measurement of this metabolite could not be made because of the lack of availability of an authentic sample.

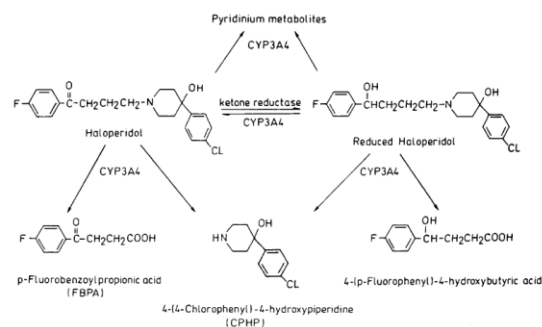


Figura 3.13 – Metabolismo do haloperidol pelas enzimas do citocromo P450. [80]

O CYP3A4 é a enzima mais importante envolvida no metabolismo do haloperidol, o CYP2D6 é uma via metabólica de menor importância e o CYP1A2 não tem ou tem uma importância insignificante no metabolismo deste fármaco. De acordo com Yasui N, a co-administração de itraconazol e haloperidol leva ao aumento da concentração plasmática de haloperidol e HR, o que provoca o aumento dos efeitos secundários. Este estudo foi realizado em 13 doentes esquizofrênicos que estavam a ser tratados com haloperidol (12 ou 24 mg/dia) e simultaneamente estavam também a ser tratados com itraconazol 200 mg/dia durante 7 dias. Foi medida a concentração de haloperidol e do seu metabolito reduzido. Os efeitos adversos e a avaliação clínica foi realizada pela escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) antes, durante e uma semana após o tratamento com itraconazol. As concentrações plasmáticas de H (16,9 / - 11,2 ng/mL) e HR (6.1 +/- 6.6 ng/mL) durante o tratamento com itraconazol eram significativamente (p <0,01) maiores do que as observadas antes do tratamento com Itraconazol (H: 13,0 / - 7,9 e HR 4,9 / - de 5,1 ng / ml) ou 1 semana após a sua interrupção (H:

13,5 / - 8,2 e HR: 4,9 / - 5,0 ng / ml). Não se verificou mudanças nos sintomas clínicos avaliados, mas os efeitos secundários neurológicos diminuíram uma vez que o itraconazol inibe fortemente CYP 3A4 (Yasui N, et. Al., 1999).<sup>[81]</sup>

Segundo Fabiana B. Kohlrausch, há uma associação significativa entre o SNP -392A>G e a ineficácia do tratamento com haloperidol e clorpromazina. Analisou-se a influência de 9 SNP para o CYP3A4 e um para o CYP3A5 numa amostra de 186 doentes com

Quadro 3. 15 – Frequência genotípicas para o CYP 3A no grupo de doentes resistentes e não resistentes ao tratamento.<sup>[46]</sup>

SNP	Genotypes		
	A/A	A/G	G/G
CYP3A4 -392A>G <sup>a</sup>			
Nonrefractory	54 (83%)	11 (17%)	0 (0%)
Refractory	114 (94%)	7 (6%)	0 (0%)
<i>P</i>		0.014	
<i>P<sub>c</sub></i>		0.035	
CYP3A5 6986A>G <sup>b</sup>			
Nonrefractory	1 (1%)	18 (28%)	46 (71%)
Refractory	2 (2%)	12 (10%)	107 (88%)
<i>P</i>		0.006 <sup>c</sup>	
<i>P<sub>c</sub></i>		0.030 <sup>c</sup>	

<sup>a</sup> - 392A variant = CYP3A4\*1A; - 392G variant = CYP3A4\*1B.

<sup>b</sup> 6986A = CYP3A5\*1 (high expression); 6986G = CYP3A5\*3 (low expression).

<sup>c</sup> CYP3A5 low/low expressor genotype vs. other genotypes, *P*=0.003, *P<sub>c</sub>*=0.015, odds ratio=3.16

esquizofrenia (estudo descrito anteriormente). No grupo de doentes resistentes ao tratamento verificou-se uma maior frequência de homozigotos para a variante -392A (CYP3A4\*1A) em comparação com portadores de uma cópia da variante a-392G (CYP3A4\*1B) (Quadro 3.15). Os indivíduos homozigotas CYP3A5\*3 expressam quantidades significativamente inferiores desta proteína em comparação com os heterozigóticos CYP3A5 \* 1/CYP3A5 \* 3. No grupo de doentes resistentes ao tratamento verificou-se uma maior frequência de indivíduos homozigóticos CYP3A5\*3 comparados com indivíduos portadores de um alelo de expressão mais elevada.<sup>[46]</sup>

A clozapina sofre metabolismo minoritário pelo CYP 3A4, a administração simultânea deste fármaco com itraconazol, com eritromicina, ou com sumo de toranja tiveram um impacto limitado na concentração de clozapina. O CYP 2C19 também parece que está envolvido no metabolismo deste fármaco mas sem significado para a terapêutica.<sup>[28]</sup> Foi

realizado um estudo com 7 doentes esquizofrénicos que receberam tratamento com itraconazol e clozapina ou placebo e clozapina durante 7 dias. Nos 7 dias

Quadro 3.16 – Dose de clozapina, itraconazol administrada e concentração plasmática de clozapina e desmetil-clozapina.<sup>[82]</sup>

Patient no.	Clozapine dose (mg/day)	Other drugs + dose (mg/day)	Itra <sup>c</sup> (ng·ml <sup>-1</sup> )		Clozapine <sup>c</sup> (nmol·l <sup>-1</sup> )		DM-clozapine <sup>c</sup> (nmol·l <sup>-1</sup> )	
			Itra	Placebo	Itra	Placebo	Itra	Placebo
1	400	Temazepam (20), multivitamin <sup>a</sup>	380	3149	2710	1526	1419	
2	400	Temazepam (20)	449	805	608	511	463	
3	350	Fluoxetine (40)	556	817	1154	551	826	
4	200	Laxative <sup>b</sup>	510	530	500	360	340	
5	200	Ascorbic acid (1000)	423	160	230	120	210	
6	550	Ascorbic acid (1000)	290	570	630	370	440	
7	250	-	503	360	380	360	380	

seguintes os doentes anteriormente tratados com placebo e clozapina foram submetidos ao

tratamento com itraconazol e clozapina e vice-versa. Mediu-se a concentração de clozapina e do seu metabolito ativo n-desmetilclozapina no dia 0,3,7,10,14. A administração concomitante de itraconazol não provocou alterações significativas na concentração plasmática de clozapina (Quadro 3.16). Conclui-se que inibidores do CYP 3A4 podem ser administrados sem afetar a concentração de clozapina ou do seu metabolito ativo (Raaska, K., et. al. 1998).<sup>[82]</sup>

Para verificar a interação da eritromicina (um forte inibidor do CYP 3A4) com clozapina realizou-se um estudo em doze voluntários saudáveis do sexo masculino. As pessoas em estudo estavam a receber tratamento apenas com 12,5 mg de clozapina ou em combinação com 1500 mg de eritromicina. Foi recolhida amostra de urina e determinada a concentração de clozapina e dos seus metabolitos (clozapina-N-óxido e desmetil-clozapina). Não se verificou diferenças significativas AUC (concentração x tempo) nos controlos em comparação com as pessoas em tratamento (figura 3.14). Os resultados demonstram que a eritromicina na dose clinicamente relevante não inibe a metabolização da clozapina. A clozapina é metabolizada principalmente pelo CYP 1A2, esta enzima tem uma elevada afinidade para este fármaco mas baixa capacidade catalítica, assim a clozapina é também metabolizada por outras enzimas (por exemplo CYP2C19) principalmente quando se encontra em elevadas concentrações. Quando são administradas doses mais elevadas o CYP3A4 pode ser uma enzima relevante no metabolismo deste fármaco (Hägg et al., 1999 ).<sup>[83]</sup>

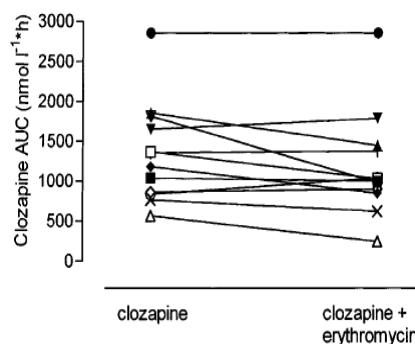


Figura 3.14 – AUC da clozapina quando administrada sozinha ou em combinação com a Eritromicina.<sup>[83]</sup>

A risperidona é metabolizada também pela família CYP3A. Num estudo realizado em 74 doentes esquizofrénicos coreanos, foi determinado o genótipo CYP 3A5, e as concentrações de risperidona e 9-hidroxisperidona. Na amostra havia 1 doente CYP3A5\*1/\*1, 29 CYP3A5\*1/\*3 e 34 eram CYP3A5\*3/\*3 (sem expressão da proteína). As pessoas homozigóticas CYP3A5 \*3/\*3 mostraram maiores concentrações de risperidona e 9-hidroxisperidona do que os heterozigóticos ou homozigóticos de referência. Os doentes CYP3A5 \*3/\*3 apresentaram concentrações de 9-hidroxisperidona (5,42 ng / mL por miligrama) significativamente mais elevadas do que os doentes que expressam esta proteína (3,51 ng / mL por miligrama). As proporções de substância ativa também foram significativamente mais elevadas (8,39 ng / mL por miligrama) nos doentes homozigóticos

CYP3A5 \*3/\*3 do que nos que expressam a proteína (5,30 ng / mL por miligrama). Tanto os genótipos CYP2D6 e CYP3A5 afetam os níveis plasmáticos de risperidona e 9-OH-risperidona, mas os níveis de substância ativa foram influenciadas apenas pelo genótipo CYP3A5 (Kang et al, 2009).<sup>[84]</sup>

Estudos *in vitro*, indicam que o metabolismo oxidativo da ziprasidona (antipsicótico atípico) é mediado principalmente pelo CYP3A4. Há estudos que demonstram que a administração simultânea de indutores ou inibidores do CYP3A4 não tem um efeito clinicamente relevante na AUC ou  $C_{max}$ , logo não é necessário um ajuste na dose de ziprasidona, mas também há inibidores do CYP3A4 que alteram esses parâmetros. A farmacocinética da ziprasidona não é afetada pela administração simultânea de cimetidina (antagonista do recetor  $H_2$ , inibidor do CYP3A4) ou antiácidos, esta conclusão foi obtida num estudo com 11 pessoas saudáveis. As pessoas foram tratadas apenas ziprasidona ou com este fármaco em combinação com cimetidina, ou malox® 1 (1,35g de hidróxido de alumínio, e 1,2 de hidróxido de magnésio). A administração de cimetidina aumentou a AUC e  $C_{max}$  de ziprasidona, mas não estatisticamente significativa. Em relação ao antiácido, verificou-se que não houve diferenças significativas na AUC ou  $C_{max}$ , nos dois grupos. Mas o estudo de Miceli, et al, 2000, conclui que a administração simultânea de ziprasidona e cetaconazol provoca um aumento em AUC,  $C_{max}$  de ziprasidona, e neste caso há necessidade de ajuste posológico.<sup>[85]</sup>

A ziprasidona pode ser co-administrada com contraceptivos orais sem perda da efetividade do contraceptivo nem aumento de efeitos adversos. Os antipsicóticos atípicos bloqueiam o efeito inibitório da dopamina na libertação de prolactina na pituitária, sendo que níveis elevados de prolactina podem causar amenorreia e galactorreia. Não se verificou alterações estatisticamente significativas entre a média de AUC e  $C_{max}$ , para o estrogénio e para o levonorgestrel após a administração de ziprasidona. A concentração de prolactina no plasma foi superior durante o tratamento com ziprasidona do que com o placebo, no entanto a diferença na concentração de prolactina entre os dois grupos não excede 16 ng/ml o que indica que o efeito deste fármaco na concentração de prolactina é mínimo comparado com antipsicóticos típicos. Mas de acordo com Miceli, et al 2000, a carbamazepina indutor do CYP 3A4 levou à diminuição da concentração de ziprazidona, sugerindo que a co-administração destes dois farmacos necessita de ajuste posológico da ziprazidona (Muirhead, G. et al, 2000).<sup>[86]</sup>

Em estudos *in vitro*, verificou-se que a quetiapina é eliminada principalmente pelo CYP3A4 formando a quetiapina sulfóxido. O CYP2D6 tem uma pequena contribuição no metabolismo da quetiapina dando origem à 7-hidroxiquetiapina. Fenitoína e tioridazina

umentam a eliminação de quetiapina, mas o cetaconazol diminui, sendo necessário o ajuste da dose quando co-administrada com indutores ou inibidores do CYP 3A4. A administração simultânea de quetiapina e fenitoína leva a uma diminuição da AUC no estado estacionário e aumento da clearance. A administração simultânea destes fármacos necessita de ajustamento na dose da quetiapina. A cimetidina aumenta a AUC da quetiapina, mas este aumento é baixo o que indica que o ajuste da dose da quetiapina não é necessário. A terapêutica de combinação de quetiapina com imipramina ou fluoxetina tem um efeito mínimo na farmacocinética da quetiapina e é bem tolerada. A fluoxetina (inibidor do CYP 3A4) aumentou a AUC da quetiapina e uma diminuição da clearance da quetiapina, mas não são clinicamente significativas. A co-administração de quetiapina com haloperidol ou risperidona não necessita de um ajustamento na dose da quetiapina, mas a co-administração com tioridazina, necessita de ajustamento na dose de quetiapina. A tioridazina provoca uma diminuição da AUC e aumento a clearance da quetiapina, sendo que a farmacocinética esta é afetada pela co-administração de carbamazepina ou cetaconazol. A administração simultânea destes fármacos necessita de ajuste posológico (Grimm, et al, 2006).<sup>[87]</sup>

Não se verificou associação entre o aparecimento de TD em função do genótipo para o CYP 3A4, num estudo realizado em 335 doentes esquizofrénicos do norte da Índia. Do total de doentes 29% apresentaram TD de acordo com a escala AIMS. Por PCR fez-se a genotipagem CYP3A4\*1B (CYP3A4; A→G). Não se verificou associação entre o genótipo CYP3A4\*1B, ou CYP2D6\*4 e o aparecimento de TD. Mas verificou-se uma maior tendência para o aumento da gravidade de TD em doentes heterozigóticos CYP2D6\*4. A frequência do polimorfismo CYP3A4 \* 1B (0,0227) neste estudo foi menor em comparação com a população caucasiana (0,042) ou na população negra (0,667). A falta de associação pode dever-se à baixa frequência do polimorfismo. O SNP CYP3A4\*1B está associado a uma diminuição do metabolismo. Apesar de não se verificar diferenças significativas, as pessoas homozigóticas para o polimorfismo têm maior média AIMS o que pode indicar algum envolvimento deste polimorfismo no aparecimento de TD. As pessoas tratadas com antipsicóticos típicos apresentam maior média AIMS do que aqueles tratados com antipsicóticos atípicos (Tiwari et al., 2005).<sup>[88]</sup>

#### **4-Variantes no alvo terapêutico dos antipsicóticos: farmacodinâmica**

A farmacodinâmica refere-se à interações que o fármaco estabelece com o alvo terapêutico, e às mudanças celulares e fisiológicas daí desencadeadas. Os medicamentos

antipsicóticos atuam numa grande variedade de recetores, sendo os mais importantes o recetor da dopamina e da serotonina. Alterações no DNA dos recetores podem desencadear mudanças na estrutura, função, expressão da proteína, e podem ocorrer alterações na força de ligação recetor-alvo. Mutações nos alvos terapêuticos podem ter um efeito direto no mecanismo de ação destes fármacos. <sup>[19]</sup> A maioria dos estudos são consistentes com a conclusão, que polimorfismos no recetor da dopamina (D) estão relacionados com os sintomas positivos da doença e polimorfismos no recetor da serotonina (5-HT) estão associados a sintomas negativos. <sup>[5]</sup>

#### **4.1-Polimorfismos no sistema dopaminérgico e eficácia terapêutica**

Considera-se que o mecanismo primário de um antipsicótico envolve o antagonismo do recetor D2 no cérebro. O gene DRD2 está localizado no cromossoma 11q22 é composto por oito exões separados por sete intrões. Os antipsicóticos típicos bloqueiam principalmente o recetor D2, D3 e têm fraca potência para o 5HT<sub>2A</sub>. <sup>[5]</sup>

##### **4.1.1-Polimorfismos no recetor DRD2**

Muitos estudos de associação entre polimorfismos no recetor DRD2 e a eficácia de antipsicóticos (SNP -141C Ins/Del e Taq1A) revelaram-se positivos, mas investigações mais recentes com resultados mistos e amostras pequenas complicaram a avaliação destes resultados. <sup>[41]</sup>

Arranz MJ et al, desenvolveu um estudo de associação entre o polimorfismo 141C Ins/Del e a resposta à clozapina. O polimorfismo 141C Ins/Del representa uma deleção ou inserção de uma citosina na posição 141, região 5' do promotor do gene DRD2, este polimorfismo aparece em 10% dos caucasianos e japoneses e mais de 50% nos africanos. A clozapina tem elevada afinidade para o recetor D2 no sistema límbico. Este estudo realizou-se numa amostra de 151 doentes de origem Britânica e 146 Chineses. Para ambas as amostras não se encontrou associação entre este polimorfismo e a resposta à clozapina, (Arranz MJ, et al, 1998). <sup>[89]</sup> De acordo com Schäfer, o polimorfismo TaqIA no recetor DRD2 influencia a resposta ao haloperidol. Este antipsicótico tem elevada afinidade para o recetor D2, é muito eficaz nos sintomas psicóticos agudos especialmente quando predominam sintomas positivos. O polimorfismo TaqIA envolve a substituição C→T, localiza-se a 10 kb a jusante no gene, numa região não codificante, o alelo A1 está associado a uma redução da expressão do gene. O estudo foi realizado em 57 doentes caucasianos tratados com haloperidol (11 mg/dia) durante 28 dias, e a melhoria dos sintomas foi medido pela escala PANSS nos dias 7, 14, 21 e 28,

definida como um aumento em 50% na linha de base da escala (quadro 4.1). Os doentes heterozigóticos apresentaram uma melhoria superior dos sintomas positivos mas não dos sintomas negativos quando comparados com os doentes homozigóticos para o alelo A2. As diferenças, na melhoria dos sintomas positivos atingiram significância estatística nos dias 14, 21 e 28. No dia 14, 10 dos 16 doentes heterozigóticos tiveram 50% de melhoria nos sintomas positivos comparando com 11 doentes dos 38 homozigóticos. Este estudo indica que o polimorfismo TaqIA ou outro que esteja em LD com este, influência a resposta a curto prazo do haloperidol. A amostra foi pequena, por isso estes resultados devem ser replicados em amostras maiores (Schäfer et al., 2001).<sup>[90]</sup>

Quadro 4.1-Recetor DRD2 e alterações na pontuação da escala PANSS.<sup>[90]</sup>

Subscale of Positive and Negative Syndrome Scale, Day, and Genotype	N	Score		Difference in Score Between Genotypes			Improvement in Score (%) <sup>a</sup>		Difference in Score Between Genotypes		
		Mean	SD	t	df	p	Mean	SD	t	df	p
<b>Positive subscale</b>											
Day 0				-0.50	55	0.63					
2/2	41	24.00	6.04								
1/2	16	24.88	5.81								
Day 7				0.97	55	0.34	29.25	21.43	-1.52	55	0.14
2/2	41	16.85	6.68				38.82	21.08			
1/2	16	15.00	5.96								
Day 14				1.81	52	0.08			-2.94	52	0.005**
2/2	38	15.29	6.37				34.36	23.30			
1/2	16	12.19	3.89				50.00	15.00			
Day 21				1.86	36	0.08			-2.32	36	0.03*
2/2	27	14.33	5.74				40.00	24.57			
1/2	11	10.91	3.08				55.13	14.84			
Day 28				1.57	19	0.14			-2.53	19	0.03*
2/2	16	14.31	5.53				40.68	25.76			
1/2	5	10.20	3.11				60.27	9.67			
<b>Negative subscale</b>											
Day 0				1.10	55	0.28					
2/2	41	22.59	9.10								
1/2	16	19.75	7.66								
Day 7				2.05	55	0.05*			-0.74	55	0.47
2/2	41	19.51	8.86				10.46	27.03			
1/2	16	15.44	5.72				16.52	29.65			
Day 14				2.38	52	0.03*			-1.04	52	0.31
2/2	38	18.34	8.73				14.61	31.97			
1/2	16	13.50	5.83				24.84	35.97			
Day 21				2.31	36	0.03*			-1.44	36	0.16
2/2	27	17.22	7.65				14.22	34.82			
1/2	11	11.27	5.92				32.85	39.63			
Day 28				1.24	19	0.23			-0.51	19	0.62
2/2	16	17.31	7.65				20.35	23.69			
1/2	5	12.60	6.43				27.48	37.74			

Yamanouchi, investigou a associação de vários polimorfismos nos genes DRD2 (-141CIns/Del, TaqIA); 5-HTR<sub>2A</sub> (-1438G> A; 102T> C; H452Y-1438G> A; 102T> C, H452Y); COMT (V158M) e a resposta terapêutica ao tratamento com risperidona. A risperidona tem menor afinidade para o recetor D2, mas tem maior grau de ocupação em outros recetores da dopamina D3, D4, D5 e recetores da serotonina tais como (5-HT<sub>1A</sub>, 1B, 1D, 2A, 6, 7). Nos estudos de Yamanouchi, os polimorfismos do recetor DRD2: 141CIns/Del, TaqIA estão associados com a eficácia do tratamento com risperidona, mas o polimorfismo no gene COMT não influenciou a resposta terapêutica. Conclui-se com o haplótipo Ins-A2/Del-A1 têm 40% melhor resposta ao tratamento do que com Ins-A2/Ins-A2. O haplótipo A-T/A-T para o gene 5-HTR<sub>2A</sub> têm 15% pior resposta do que os A-T/G-C para os polimorfismos A1438G e T102C respetivamente. Este estudo foi realizado numa pequena amostra, que apresentava grande variabilidade no histórico de tratamento com antipsicóticos. Dos 73 doentes Japoneses, 40 já tinham recebido tratamento com antipsicóticos típicos o que pode afetar a expressão do recetor D2 (Yamanouchi et al., 2003).<sup>[91]</sup>

Segundo Lane et al, os doentes com o genótipo Ser/Ser para o polimorfismo Ser311Cys apresentaram uma maior redução nos sintomas positivos, negativos e

psicopatologia geral (avaliado pela escala PANSS). O genótipo Ser/Ser está associado a uma melhor resposta ao tratamento. Esta conclusão obteve-se num estudo em 123 doentes esquizofrénicos Chineses tratados com risperidona (Lane HY, et al, 2004).<sup>[92]</sup>

De acordo com Wu et al, os doentes não portadores do alelo Del respondem melhor ao tratamento com clorpromazina. Clorpromazina atua principalmente por bloqueio do recetor D2. O objetivo da investigação foi verificar a existência de associação entre o polimorfismo -141C Ins/Del e TaqIA no gene DRD2 e a

eficácia do tratamento com clorpromazina (300-600 mg/dia). O genótipo -141C Ins/Del pode ajudar a prever a eficácia do tratamento com clorpromazina, pois os portadores do alelo Del tiveram uma diminuição na pontuação escala BPRS, ou seja pior resposta ao tratamento. Não se verificou nenhuma associação entre o polimorfismo TaqIA e a eficácia ao tratamento, a presença do alelo A1 está associado à menor densidade do recetor D2, mas a ligação potencial do fármaco ao recetor não é afetado. A frequência do alelo Del é maior em doentes que não respondem ao tratamento (Quadro 4.2). O alelo Del leva a uma maior densidade de recetores D2 e assim menor probabilidade de serem bloqueados pela clorpromazina. Os doentes homocigóticos Ins/Ins mostraram uma melhoria superior dos sintomas extrapiramidais, sintomas depressivos e ansiedade (Wu et al., 2005).<sup>[93]</sup>

Rudi Hwang et al, desenvolveu um estudo onde investigou o efeito de 12 polimorfismos no gene DRD2 na resposta à clozapina em doentes esquizofrénicos caucasianos (138) e afro-americanos (49)

resistentes ou intolerante aos antipsicóticos típicos. Este estudo inclui os polimorfismos: -141C Ins/Del, TaqIA C/T, C957T, TaqIB C/T, e outros oito polimorfismos ainda não estudados (figura 4.1). O SNP TaqIA e TaqIB estão associados a uma redução da densidade do recetor D2 no estriato, o TaqIB está localizado no primeiro intrão do DRD2. Na população caucasiana, não foram encontradas diferenças significativas nas frequências alélicas entre os doentes que responderam ao tratamento e os que não responderam. Foram encontrados dois haplótipo como tendo efeito protetor no resultado ao tratamento, nos quais estavam incluídos os polimorfismos de 5 a 8. Na população afro-americana os polimorfismos TaqIA, TaqIB, e rs1125394 foram associados com a resposta à clozapina, uma vez que os doentes que

Quadro 4.2 - Frequência dos dois polimorfismos em doentes que responderam ao tratamento e em doentes que não responderam.<sup>[93]</sup>

Group (locus)	No.	-141C Ins/Del			P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup>
		Ins/Ins	Ins/Del	Del/Del			
Responder	61	53 (86.9)	6 (9.8)	2 (3.3)	0.01	0.03	2.63 (1.07-6.44)
Non-responder	74	53 (71.6)	21 (28.4)	0 (0)			

TaqI A		A1/A1	P <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup>
A2/A2	A1/A2				

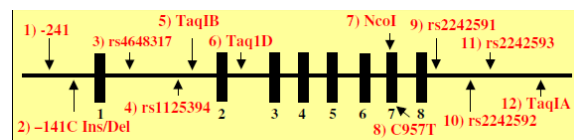


Figura 4.1 - estrutura do recetor D2 humano e os polimorfismos estudados.<sup>[94]</sup>

responderam ao tratamento tiveram maior frequência do alelo A2 (TaqIA), o alelo B2 (TaqIB), alelo 1 (rs1125394). Nesta população foram identificados 4 haplótipos de proteção que incluíam estes polimorfismos, e um dos haplótipos incluía o polimorfismo 141C Ins/Del. Não se verificou nenhuma associação entre o SNP 141C Ins/Del, C957T e a resposta à clozapina, em ambas as populações. A variabilidade na resposta à clozapina em doentes resistentes/intolerantes não é totalmente compreendida mas provavelmente envolve múltiplos fatores, e o recetor D2 é um desses fatores. Outros estudos mostram resultados discrepantes em relação ao polimorfismo 141C Ins/Del, Arranz et al, por exemplo estudou uma amostra caucasiana, e Malhotra et al estudou uma amostra com heterogeneidade étnica na qual faziam parte afro-americanos. A falta de associação entre o polimorfismo TaqIA em populações caucasianas não suporta os resultados de Schafer et al, mas este autor avaliou a resposta ao haloperidol e não eram doentes resistentes ao tratamento. A associação positiva encontrada entre a ausência do alelo A1 na população afro-americana está em conflito com dois resultados anteriores, Suzuki et al. 2000 no qual o alelo A1 estava associado a uma melhor resposta e Suzuki et al. 2001 que não encontrou qualquer associação entre o polimorfismo e a resposta. Os estudos de Suzuki incluíram na sua amostra populações Asiática para além de dos doentes terem sido tratados com outros antipsicóticos (Rudi Hwang et al., 2005).<sup>[94]</sup>

Lencz, estudou a associação de polimorfismo no gene DRD2 (A-241G e -141C Ins/Del) e o tratamento com risperidona ou olanzapina em doentes esquizofrénicos no primeiro episódio da doença. Em muitos estudos conclui-se que o tratamento a longo prazo com antipsicóticos provoca alterações na fisiologia dos recetores da dopamina, assim sendo os estudos em doentes a sofrer o primeiro episódio da doença são vantajosos, uma vez que estes doentes não foram submetidos ao tratamento a longo prazo com antipsicóticos. O polimorfismo A-241G consiste numa substituição de uma adenina por uma guanina na posição 241. Os doentes neste estudo foram aleatoriamente submetidos ao tratamento com risperidona (1,6 mg/dia) ou olanzapina (2,5 a 20 mg/dia). Relativamente ao polimorfismo A-241G os portadores do alelo G apresentaram um tempo de resposta mais rápido do que os portadores do alelo A, no polimorfismo -141 INS/Del os portadores do alelo Del levaram um tempo superior a responder ao tratamento (figura 4.2) (Lencz et al., 2006).<sup>[95]</sup>

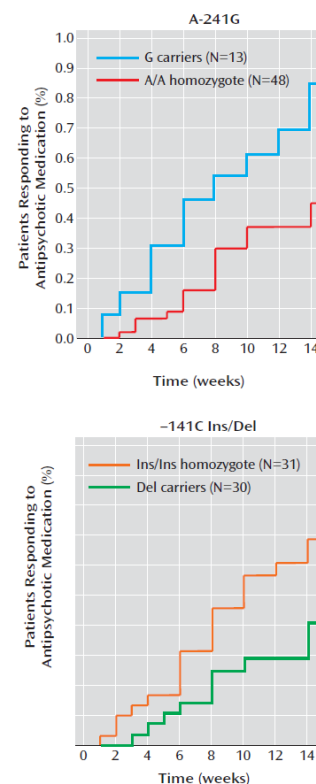


Figura 4.2 – Tempo de resposta à medicação antipsicótica.<sup>[95]</sup>

Para analisar a associação entre polimorfismos no recetor D2 e a resposta a antipsicóticos foi realizado um estudo numa população do sul da Índia. Foram analisados os polimorfismos: Taq1B, Taq1D (rs1800498), S311C (rs1801028), H313H (rs6275) e Taq1 A numa amostra de 213 doentes esquizofrénicos e 196 controlos a serem tratados com antipsicóticos típicos e atípicos de acordo com as necessidades, os antipsicóticos mais usados no tratamento destes doentes foram a risperidona, haloperidol e clozapina. O genótipo H313H C/C, TaqIA A2/A2 e Taq1 D1/D1 foi associado a um aumento da pontuação na escala BPRS que se traduz numa melhor resposta ao tratamento. O alelo B2 e D1 foram associados a uma boa resposta ao tratamento, mas o alelo Cys 311 e o alelo C do polimorfismo H313H foram associados a uma pior resposta ao tratamento. O genótipo D1/D1 (TaqID) e genótipo T/T (H313H) foi significativamente superior no grupo de doentes que responderam ao tratamento em comparação com os doentes que não responderam. Não se encontrou associação entre o genótipo A1/A1 para a TaqIA e o genótipo Cys/Cys para o polimorfismo S311C (Vijayan et al., 2007).<sup>[96]</sup>

Ikeda et al, concluiu que o polimorfismo no gene DRD2 (TaqIA), AKT1 (SNP5) e HTR7 (SNP5) foram associados com a eficácia ao tratamento com risperidona. Neste estudo foram analisados polimorfismos para os genes DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, AKT1, GSK3B, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2C, HTR6 e HTR7 (quadro 4.3). Em contrapartida os polimorfismos no gene DRD2 (-241A> G e TaqIA), AKT1 (AKT1-SNP; AKT1-SNP5) foram considerados significativamente preditores da pontuação total na escala PANSS ou seja pior pontuação na semana zero levou a uma melhor resposta ao tratamento. O genótipo A/A (-241A> G), A1/A1 (TaqIA) ou (T/T) no AKT1-SNP5 mostraram uma melhoria significativa desses doentes. Para o polimorfismo AKT1-SNP1 os doentes G/A apresentaram melhoria significativa superior em comparação com os indivíduos A/A ou G/G. O AKT1 é um importante intermediário entre o recetor D2 e a proteína GSK3. O AKT1-SNP5, AKT1-SNP1 e polimorfismos em DRD2 (-241A> G e

Quadro 4.3 – Polimorfismos associados com a resposta á risperidona.<sup>[97]</sup>

Gene symbol	SNP ID	Methods	n	Genotype			p-value
				M/M	M/m	m/m	
DRD1 <sup>†</sup>	-1251HaellI (G>C)	PCR-RFLP	120	120	0	0	NA
	-800HaellI (C>T)	PCR-RFLP	120	99	21	0	0.686
DRD2	-241A>G	PCR-RFLP	120	96	24	0	0.447
	-141 ins/Del (Ins>Del)	PCR-RFLP	120	90	30	0	0.435
	TaqIA (A2>A1)	PCR-RFLP	120	54	54	12	0.0239 <sup>‡</sup>
DRD3 <sup>‡</sup>	Ser9Gly (Ser>Gly)	PCR-RFLP	120	60	55	5	0.989
DRD4	120 bp duplication (L>S)	PCR-RFLP	120	73	44	3	0.403
	-616G>C	Direct sequencing	120	56	57	7	0.193
	-521T>C	Direct sequencing	120	38	66	16	0.925
	48bp repeat in exon III (S>L) <sup>‡</sup>	PCR	120	114	6	0	0.969
DRD5	148T>C	PCR-RFLP	120	62	46	12	0.456
AKT1	SNP1 rs3803300 (G>A)	PCR-RFLP	120	34	56	30	0.102
	SNP2 rs1130214 (G>T)	PCR-RFLP	120	71	45	4	0.949
	SNP3 rs3730358 (C>T)	PCR-RFLP	120	89	31	0	0.676
	SNP4 rs2498709 (A>G)	PCR-RFLP	120	32	60	28	0.210
	SNP5 rs2494732 (C>T)	PCR-RFLP	120	65	44	11	0.0286 <sup>‡</sup>
GSK3B	SNP6 rs1574154 (C>T)	PCR-RFLP	120	37	56	27	0.525
	SNP8 rs2037547 (C>T)	PCR-RFLP	120	106	14	0	0.844
HTR1A	-1019C>G	TaqMan <sup>®</sup>	120	73	45	2	0.799
HTR1B	861G>C	PCR-RFLP	120	25	73	22	0.151
HTR1D	rs674386	TaqMan <sup>®</sup>	120	64	50	6	0.597
HTR2A	102T>C	PCR-RFLP	120	31	58	31	0.948
HTR2C	-759C>T	TaqMan <sup>®</sup>	120	105	7	8**	0.315
	-697C>G	TaqMan <sup>®</sup>	120	104	8	8**	0.222
HTR6	267C>T	PCR-RFLP	120	60	56	4	0.580
HTR7	SNP2 rs3808932	Primer extension	120	74	33	13	0.535

TaqIA) podem influenciar várias cascatas de sinalização na interação gene-gene. Não foi encontrada nenhuma associação entre os restantes polimorfismos e o tratamento com risperidona. Neste estudo o valor de P não foi ajustado para o teste múltiplo e a amostra é pequena daí que estes dados devem ser considerados preliminares. Em segundo lugar foram selecionados os doentes que completaram 8 semanas de tratamento o que pode levar a um falso positivo devido ao viés de amostragem, para além disso não se realizou uma avaliação completa dos genes através de um estudo baseado em LD(Ikeda et al, 2008).<sup>[97]</sup>

O aripiprazol é um antipsicótico atípico que se distingue por ser um agonista parcial da dopamina e da serotonina A1 e A2. Os doentes tratados com este fármaco, apresentam respostas muito diversificadas. Este grupo tinha realizado um estudo anterior no qual verificou que a resposta ao aripiprazol diferia de acordo com o genótipo para o DRD2. O primeiro estudo realizado sobre o tema sugere que o polimorfismo TaqIA no gene DRD2 afeta a resposta clínica ao aripiprazol, no entanto este estudo foi realizado em voluntários saudáveis. No presente estudo investigou-se a associação entre o polimorfismo TaqIA e a resposta ao aripiprazol em doentes esquizofrénicos. Os doentes com o genótipo A1/A1 mostraram uma resposta mais favorável ao tratamento com aripiprazol usando a escala PANSS. As pessoas homozigotas A2/A2 mostraram uma menor atividade metabólica do fármaco no lobo frontal quando comparados com os homozigotas A1/A1. O risco de abandono do tratamento não diferiu em função do genótipo para o DRD2. Não se verificou alterações na pontuação da escala SAS (Simpson Angus Scale: escala de avaliação dos sintomas extrapiramidais). Não houve diferenças significativas na concentração de prolactina no plasma em função do polimorfismo TaqIA (Kwon et al, 2008).<sup>[98]</sup>

Foi realizado um estudo para prever se a eficácia do aripiprazol é influenciada por polimorfismos no recetor DRD2, numa amostra de 128 doentes esquizofrénicos (DSM IV) Chineses que estavam hospitalizados. Estes doentes foram genótipos para 4 polimorfismos no recetor D2: -141 Ins/Del; Ser311Cys (rs1801028), C957T (rs6277), e TaqIA localizado no gene *ANKK1* (*ankyrin repeat and kinase domain containing 1*). Os portadores do alelo Del têm um aumento da densidade dos recetores na dopamina no estriato. O polimorfismo Ser311Cys consiste na substituição de uma serina por uma cisteína no codão 311, os portadores da variante cisteína são menos eficaz na inibição da síntese cAMP, e tem metade da afinidade para dopamina que os portadores da variante serina. Os portadores da variante cisteína têm menos tempo de hospitalizações, e são menos suscetíveis de serem resistentes ao tratamento. O polimorfismo C957T altera a estabilidade do mRNA, uma vez que o alelo T está associado com a diminuição da tradução do mRNA. Para o polimorfismo TaqIA os

doentes portadores do alelo A1 estão associados a uma melhor resposta terapêutica sobre os sintomas positivos ao fim de 4 semanas de tratamento quando comparados com os doentes de genótipo A2/A2. Quanto ao polimorfismo C957T os doentes portadores do genótipo C/C foram associados a uma resposta fraca no que diz respeito a sintomas excitatórios quando comparados com os doentes de genótipo T/T. Os polimorfismos -141 Ins/Del; Ser311Cys não mostraram ter efeitos significativos na escala PANSS (quadro 4.4). Os fatores como a idade e sexo não influenciaram a resposta ao tratamento com aripiprazol, mas fatores clínicos, incluindo dose de fármaco e duração da doença, podem influenciar a pontuação na escala PANSS após tratamento. Este estudo teve um período de observação de 4 semanas o que pode ser uma limitação (Shen et al., 2009).<sup>[99]</sup>

Quadro 4.4 - Pontuação na escala PANSS no início do tratamento e após 4 semanas.<sup>[99]</sup>

Variables stratified by genotype (n = 128)	DRD2 -141 Ins/Del polymorphism			DRD2 Ser311Cys polymorphism				
	Ins/Ins (n = 98)	Ins/Del (n = 30)	p-Value	Ser/Ser (n = 117)	Ser/Cys (n = 11)	p-Value		
<b>PANSS total score</b>			0.53			0.77		
Baseline score	127.32 (16.08)	132.10 (18.06)		128.03 (16.81)	126.10 (15.99)			
Score change at end-point (4w)	30.95 (20.34)	31.28 (18.02)		30.68 (17.98)	34.70 (32.61)			
<b>PANSS positive score</b>			0.60			0.48		
Baseline score	27.93 (4.10)	29.69 (4.95)		28.24 (4.44)	28.30 (4.02)			
Score change at end-point (4w)	8.14 (5.69)	7.97 (5.94)		8.01 (5.60)	9.90 (7.15)			
<b>PANSS negative score</b>			0.07			0.95		
Baseline score	29.79 (5.29)	30.86 (6.19)		29.89 (5.59)	29.00 (4.49)			
Score change at end-point (4w)	6.60 (5.16)	7.38 (5.36)		6.62 (4.85)	6.80 (8.65)			
	DRD2 C957T polymorphism			DRD2 TaqIA polymorphism				
	C/C (n = 37)	C/T (n = 58)	T/T (n = 33)	p-Value	A1/A1 (n = 25)	A1/A2 (n = 57)	A2/A2 (n = 46)	p-Value
<b>PANSS total score</b>				0.86				0.49
Baseline score	130.63 (15.83)	126.74 (15.53)	127.09 (18.26)		128.92 (18.52)	126.89 (17.27)	129.04 (15.29)	
Score change at end-point (4w)	28.80 (20.67)	29.03 (21.36)	32.54 (18.41)		35.16 (18.37)	30.35 (18.61)	28.67 (20.85)	
<b>PANSS positive score</b>				0.60				0.02*
Baseline score	28.71 (4.02)	27.45 (3.76)	28.36 (4.99)		29.48 (4.51)	28.16 (4.79)	27.74 (3.83)	
Score change at end-point (4w)	7.66 (6.62)	7.39 (6.10)	8.63 (4.97)		10.56 (5.20)	8.09 (5.52)	6.78 (5.80)	
<b>PANSS negative score</b>				0.96				0.28
Baseline score	31.43 (5.46)	29.58 (5.51)	29.14 (5.55)		29.64 (5.69)	29.30 (5.49)	30.78 (5.37)	
Score change at end-point (4w)	6.29 (5.27)	6.87 (5.78)	6.64 (5.16)		7.32 (5.69)	6.61 (4.59)	6.04 (5.71)	

Com a publicação de tantos resultados e alguns deles contraditórios, foi realizado uma meta-análise para esclarecer a associação entre polimorfismos no gene DRD2 e a eficácia aos antipsicóticos. Nesta investigação foram avaliados 10 estudos publicados até 31/12/2008 com uma amostra de 889 doentes (figura 4,3 e quadro 4.5). A resposta clínica foi definida como a redução em 50%, na pontuação da escala BPRS ou PANSS em 8 semanas. Os polimorfismos investigados foram: -141C Ins/Del (rs1799732) e TaqIA (rs1800497). Seis estudos que avaliaram o polimorfismo 141C Ins/Del com um total de 687 doentes revelaram que os portadores do alelo Del estão significativamente associados, com uma resposta menos favorável aos antipsicóticos quando comparado com os portadores do alelo Ins. Verificou-se que não houve diferenças significativas na taxa de resposta nos portadores do alelo A1 ou A2. Estes estudos incluem pessoas em várias fases da doença, desde pessoas no primeiro episódio que não têm nenhuma exposição a antipsicóticos, a outras com elevada exposição. A exposição aos antipsicóticos pode alterar a expressão de diversos recetores no SNC, incluindo

o recetor D2 este facto pode levar a resultados contraditórios. Esta meta-análise inclui estudos que recorrem à utilização de antipsicóticos típicos e atípicos, estes fármacos atuam em diferentes recetores e ligam-se com diferentes afinidades para o recetor D2. A amostra apresenta diferentes grupos étnicos com uma expressão superior da população Asiática e baixa da população Africanos (Zhang, et al, 2010).<sup>[100]</sup>

Author/ year	N	Country	Ethnicity	Diagnosis	Patient Type	Meds	DRD2 SNP	Treatment Length	Outcome Measure	Follo w Peri
Xing, 2007(14)	125	China	Chinese	SCZ	Chronic	Risperidone	-141C Ins/Del; Taq1A	8 weeks	BPRS	8 we
Schafer, 2001(11)	57	Germany	Caucasian	Mostly psychotic disorders	Acute	Haloperidol	Taq1A	4 weeks	PANAS	4 we
Wu, 2005(46)	135	China	Chinese	SCZ	Mostly 1 <sup>st</sup> episode	Chlorpromazine	-141C Ins/Del; Taq1A	8 weeks	BPRS	8 we
Yamanouchi, 2003(37) and Ikeda, 2008(38)	166	Japan	Japanese	SCZ SAD	120 were 1 <sup>st</sup> episode	Risperidone	-141C Ins/Del; Taq1A	8 weeks	PANSS	8 we
Lenz, 2006(43)	61	USA	Mixed Caucasian & AA	SCZ	1 <sup>st</sup> episode	Risperidone Olanzapine	-141C Ins/Del	16 weeks	CGI-I	8 we
Malhotra, 1999(12)	72	USA	Mixed Caucasian & AA	SCZ	Treatment refractory	Clozapine	-141C Ins/Del	10 weeks	BPRS	10 we
Suzuki, 2000(13)	25	Japan	Japanese	SCZ	Acute	Nemonapride	Taq1 A	3 weeks	BPRS	3 we
Suzuki, 2001(47)	30	Japan	Japanese	SCZ	Chronic	Bromperidol	Taq1 A	3 weeks	BPRS	3 we
Kwon 2008(48)	90	South Korea	Korean	SCZ	Acute	Aripiprazole	Taq1A	26 weeks	PANSS	8 we
Shen 2008(18)	128	Taiwan	Chinese	SCZ	Chronic	Aripiprazole	-141C Ins/Del; Taq1A	4 weeks	PANSS	4 we

Note: SCZ = Schizophrenia; BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; CGI = Clinical Global Impression scale; AA = African American.

Figura 4.3 – Características dos estudos avaliados na meta-análise<sup>[100]</sup>

Quadro 4.5 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise e que não foram analisados anteriormente.

Autor/ano	Investigação	Conclusão
<b>Xing, 2007</b>	A eficácia do tratamento com risperidona foi correlacionada com polimorfismos no gene DRD2: -141C Ins/Del; Taq1B; rs1076562; T939C; Taq1A e A-241G	Para o polimorfismo A-241 G os portadores do alelo A mostraram uma melhoria relativamente aos portadores do alelo G. Os restantes polimorfismos não apresentaram qualquer correlação com a resposta à risperidona
<b>Malhotra, 1999</b>	Associação entre o polimorfismo – 141C Ins/Del no DRD2 e a resposta à clozapina.	Os portadores do alelo Del tiveram uma pior resposta à clozapina a curto prazo.
<b>Suzuki, 2000</b>	Relação entre o polimorfismo no recetor D2 Taq1A e a resposta à nemonapride 18 mg/dia (antipsicóticos atípico; antagonista seletivo da dopamina).	Os doentes com um ou mais alelos A1 mostraram uma melhoria significativamente superior na percentagem da escala BPRS e nos sintomas positivos comparando com os doentes sem alelo A1 após 3 semanas de tratamento. Os outros sintomas negativos como ansiedade, depressão foram semelhantes nos dois grupos.
<b>Suzuki, 2001</b>	Associação entre o polimorfismo Taq1A no recetor DRD2 e a resposta ao bromperidol (antagonista seletivo da dopamina e análogo estrutural do haloperidol)	Não houve diferenças significativas na percentagem da escala BPRS relativamente aos sintomas positivos, negativos entre os grupos de doentes com e sem o alelo A1. Se existir influência deste polimorfismo na eficácia deste fármaco pode ser anulada em doses mais elevadas. Esta amostra também foi pequena daí a necessidade de os resultados serem replicados numa amostra maior.

#### 4.1.2-Polimorfismos no recetor DRD3

O recetor D3 localiza-se preferencialmente no sistema límbico e gânglios basais, associado a funções motoras, cognitivas e emocionais. O recetor D3 inibe a secreção

espontânea do neurotransmissor, por isso tem um papel importante na regulação da neurotransmissão. O DRD3 está localizado no cromossoma 3q13.3 e contém 5 exões. Este recetor apresenta um polimorfismo missense no exão 1, o que provoca a substituição de uma serina por uma glicina na posição 9 (Ser9Gly, rs6280) no domínio N-terminal (domínio extracelular do recetor). Há estudos que indicam que este polimorfismo está associado com a alteração da afinidade de ligação da dopamina, e o Gly aumenta a densidade deste recetor em determinadas áreas do cérebro. A maioria dos estudos para investigar este polimorfismo decorre em doentes a serem tratados com clozapina uma vez que este é o protótipo de antipsicóticos atípicos. <sup>[41]</sup>

Jonsson et al., realizou um estudo de revisão, para avaliar a associação entre o polimorfismo Ser9Gly no gene DRD3 e a resposta aos antipsicóticos. Este estudo foi realizado numa amostra de 156 doentes Suecos com esquizofrenia e 463 controlos, incluídos em 3 estudos (Shaikh et al. Malhotra et al. e Scharfetter et al.) Nesta revisão o alelo Ser em comparação com o alelo Gly foi associado a uma melhor resposta aos antipsicóticos típicos, e uma pior resposta à clozapina (Jonsson et al, 2003). <sup>[101]</sup>

Segundo Szekeres G, o genótipo Ser/Ser para o polimorfismo Ser/Gly e o alelo Ser são mais frequentes nos doentes que não respondem ao tratamento comparativamente aos que responderam. Este estudo foi realizado numa amostra de 75 doentes que estavam a ser tratados com antipsicóticos atípicos. Considera-se doentes que respondam ao tratamento, aqueles que tem um aumento de 20 pontos na escala GAF. Os doentes portadores do alelo Ser tiveram mais dificuldade na aprendizagem verbal e disfunções cognitivas mais graves (Szekeres G, et al 2004). <sup>[102]</sup>

O polimorfismo Ser-9-Gly (rs6280) no DRD3 está associado com a resposta ao tratamento com olanzapina. Este estudo realizou-se em 88 doentes caucasianos, a avaliação clínica ao longo de 6 semanas foi realizada com recurso à escala PANSS. Os doentes com genótipo Gly/Gly tiveram uma pontuação 39,1% superior na escala PANSS, e uma maior remissão dos sintomas positivos que os doentes heterozigóticos Ser/Gly ou Ser/Ser (Adams et al, 2008). <sup>[103]</sup>

Para validar os resultados obtidos por Johnson et al, foi realizado uma outra meta-análise, numa amostra de 758 doentes. O estudo foi dividido em parte A e B, a parte B inclui todos os estudos publicados até a data sobre a associação entre o Ser9Gly e a eficácia ao tratamento (quadro 4.6), a parte A (232 doentes) inclui a análise de associação de outros oito polimorfismos dentro do gene DRD3. A amostra do estudo da parte A foi 183 caucasianos e 49 afro-americanos tratados com clozapina. No total este estudo contemplou 9 polimorfismos:

1) rs905568 C/G, 2) rs2399504 G/A, 3) rs7611535 A/G, 4) rs6762200 A/G, 5) rs1394016 C/T, 6) rs6280 A/G (Ser9Gly), 7) rs167770 C/T, 8) rs2134655 A/G e 9) rs2087017 C/T. A frequência de 6 polimorfismos dos 9 analisados foi diferente entre a população caucasiana e afro-americana (polimorfismos onde não se verificou diferenças na frequências: rs2399504, rs7611535 e rs1394016). Na população caucasiana o alelo A do polimorfismo rs2134655 foi associado a uma melhor resposta na escala BPOS (escala de sintomas positivos), nos afro-americanos os heterozigóticos A/G responderam melhor do que os homozigóticos G/G, mas não atingiu significância estatística. Em relação ao polimorfismo rs1394016 verificou-se uma relação dose-dependente entre o alelo T e a melhor resposta na escala BNEG (escala de sintomas negativos) em afro-americanos, no polimorfismo rs2399504 o genótipo G/G foi associado a uma melhor resposta na escala BPRS na população afro-americana. Não se verificou nenhuma associação entre o polimorfismo Ser9Gly e a resposta terapêutica para ambas as populações. Este estudo não replicou os resultados de Jonsson et al, este autor apenas incluiu 3 estudos, nesta meta-analise para além de incluir os mesmos 3 estudos ainda incluiu os dados de mais estudos. Uma hipótese para os estudos terem resultados contraditórios, é o alelo Ser não ser a verdadeira variante de causalidade mas estar em LD com a verdadeira variante de causalidade. A discrepância de resultados pode dever-se: 1) o resultado de Jonsson et al, pode ser um falso positivo, que perde significância estatística com a acumulação de dados. 2) A associação encontrada por Jonsson et al entre o polimorfismo Ser9Gly e a resposta à clozapina, pode ter sido exagerada, caso esta associação exista pode ser mais fraca e necessita de um tamanho de amostra superior. A etnia, idade, sexo, co-medicação e tabagismo são variáveis aos diferentes estudos. O polimorfismo nº 8 parece estar em forte LD com o polimorfismo Ser/Gly na população caucasiana e moderado na população afro-americana, o que pode estar por base nos resultados que associam o polimorfismo Ser9Gly com a resposta terapêutica (R Hwang et al., 2010).<sup>[104]</sup>

Quadro 4.6 – Resumo de alguns dos estudos analisados na meta-analise.

<b>Autor/ano</b>	<b>Investigação</b>	<b>Conclusão</b>
Shaikh et al, 1996 (meta-analise)	Associação entre o SNP Ser-9-Gly e a resposta à clozapina em 133 doentes esquizofrénicos de origem caucasiana e asiática.	O genótipo Ser/Ser foi mais frequente em doentes que não responderam ao tratamento (53%) em comparação com os doentes que responderam ao tratamento (36%).
Malhotra et al, 1998	Associação entre o SNP Ser-9-Gly e a resposta à clozapina em 68 doentes esquizofrénicos	Não foi encontrada associação entre o polimorfismo e a resposta ao tratamento com clozapina. Neste estudo não se conseguiu replicar os resultados de Shaikh et al, o que pode ser explicado por : este polimorfismo estar em LD com outro que seja responsável pela falha terapêutica, na população caucasiana Europeia mas não da população US;

		a diferença na taxa de resposta neste grupo foi 29%, no grupo Shaikh foi de 59%; este estudo foi realizado numa amostra mais pequena o que se torna difícil encontrara uma associação, caso esta seja fraca.
Scharfetter et al, 1999	Associação entre o polimorfismo Ser-9-Gly e a resposta à clozapina em 32 doentes esquizofrénicos	A resposta ao tratamento foi significativamente superior para o alelo Gly do que para o alelo Ser. Os doentes que responderam ao tratamento tiveram uma maior frequência do genótipo Ser/Gly, os que não responderam ao tratamento tiveram uma maior frequência do genótipo Ser/Ser, o genótipo Gly/Gly apareceu apenas em doentes que responderam ao tratamento.
Arranz et al., 2000	Associação entre 19 polimorfismos nos recetores D3, histamina, $\alpha$ -adrenérgico, serotonina e 2 transportadores da serotonina com a resposta à clozapina em 200 doentes caucasianos.	Verificou-se uma associação destes 6 polimorfismos (5 – HT <sub>2A</sub> ; 102 – T/C e His452Tyr; 5 – HT <sub>2C</sub> ; 330 –GT/-244–CT e Cys23Ser, 5-HTTLPR, H2 1018–G/A) leva a uma resposta satisfatória ao tratamento em 78,86%. A posse de ambos os genótipos T102/- e His452/His452 (5-HT <sub>2A</sub> ) está associado com uma resposta à clozapina em 80% dos doentes. (Arranz et al., 2000)
Barlas et al, 2009	Associação entre o polimorfismo Ser9Gly e a resposta à clozapina em 92 doentes Turcos.	Não se verifica associação entre este polimorfismo e a resposta à clozapina em doentes Turcos. Há resultados discrepantes com este devido a diferenças no método de avaliação, idade, dosagem, duração do tratamento e o tamanho da amostra que não são o suficientemente grande. (Barlas et al., 2009)

#### 4.1.3-Polimorfismos no recetor DRD4

A clozapina liga-se fortemente ao recetor D4, possivelmente alterações no gene DRD4 estão envolvidas na variabilidade da resposta à clozapina e outros antipsicóticos atípicos. O recetor D4 tem menor expressão no cérebro do que o recetor D2 e D3, está localizado no córtex frontal e lobo temporal. O gene DRD4 está localizado no cromossoma 11p15.5. A sequência de DNA que codifica para o recetor D4 é bastante polimórfico, no terceiro exão pode aparecer um polimorfismo com um número variável de repetições (48-bp VNTR), pode ter de 2 a 10 repetições. O polimorfismo 48 pb pode ser bastante importante, porque esta região do recetor D4 está envolvida com a ligação à proteína G e o alelo longo está associado com a ligação à clozapina reduzida. Na variante 7 (7 repetições) a potência da dopamina para inibir o cAMP está diminuída duas vezes quando comparamos com a variante 2 e 4. Doentes esquizofrénicos têm uma maior densidade de recetores D4 do que pessoas saudáveis. A clozapina liga-se aos recetores D4 com uma afinidade 10 vezes superiores do que se liga aos recetores D3 e D2. <sup>[41]</sup>

Num estudo realizado em doentes Israelitas, não se verificou associação entre o polimorfismo 48 bp e a resposta terapêutica à clozapina. Foi também investigado a associação entre um polimorfismo no exão 1 do gene DRD4 e a resposta terapêutica, este polimorfismo é descrito como uma repetição de 12 bp, podendo aparecer uma ou duas repetições. O estudo realizou-se em 74 doentes esquizofrênicos e 204 pessoas saudáveis. Nenhum dos polimorfismos mostrou associação com a resposta ao tratamento. Neste estudo verificou-se também as diferenças nas frequências alélicas para o polimorfismo no exão 3 entre populações Ashkenazi (judeus provenientes da Europa central) e populações non-Ashkenazi. A população non-Ashkenazi tinha uma maior frequência do alelo 2 (figura 4.4) (Kohn et al., 1997).<sup>[105]</sup>

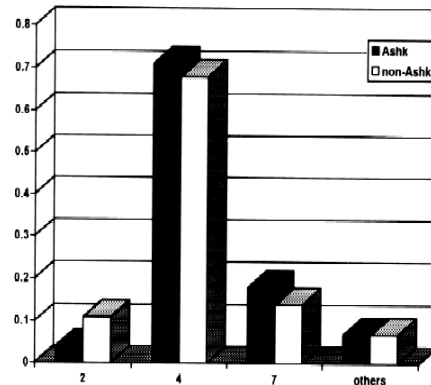


Figura 4.4 – Frequência dos alelos com 2,4 e 7 repetições para o polimorfismo no exão 3 em populações Ashkenazi and Non-Ashkenazi. <sup>[105]</sup>

Hwu et al, não confirmou o resultado de Kohn et al, sobre a associação entre o polimorfismo 48 pb e a resposta terapêutica. Este estudo foi realizado numa amostra de 80 doentes, nos quais se determinou o número de repetições para o polimorfismo 48 pb (2, 3 e 4). Os doentes foram divididos em dois grupos, o grupo 1 incluía os doentes com pelo menos um alelo com duas repetições (2-2, 2-3, 2-4, 2-6) o grupo 2 era formado por homocigóticos para 4 repetições. No grupo I 34,2% e no grupo II 61,9% dos doentes tiveram boa resposta ao tratamento na fase aguda. A taxa de resposta foi significativamente melhor no grupo II em comparação com a taxa de resposta no grupo I. Concluiu-se que os doentes homocigóticos para 4 repetições de 48pb no exão 3 do gene DRD4 têm uma boa resposta aos antipsicóticos, com menor prevalência de sintomas negativos principalmente em doentes do sexo masculino. Este foi um estudo retrospectivo baseado em entrevistas clínicas, é necessário a realização de mais estudos com uma avaliação prospectiva (Hwu, et al 1998).<sup>[106]</sup>

Cohen et al, em seus estudos afirma que o alelo 7 para o polimorfismo 48 bp responde de forma diferente a agonistas e antagonistas da dopamina em comparação com o alelo curto. Este estudo desenvolveu-se em 28 doentes que responderam bem aos antipsicóticos típicos (com baixa afinidade para o recetor D4), 32 que responderam bem à clozapina e 57 pessoas saudáveis. Os doentes que responderam bem aos antipsicóticos típicos tinham menor frequência do alelo com 4 e 7, do que doentes que responderam bem à clozapina ou pessoas saudáveis. Não se verificou diferenças na frequência do alelo com 4 e 7 entre doentes que

responderam à clozapina e pessoas saudáveis. Homozigóticos para o alelo 7 é mais comum estarem inseridos no grupo de doentes que responde a antipsicóticos típicos do que nos restantes grupos. Estes resultados sugerem que uma pessoa com psicose crónica e portadora do alelo longo tem menos probabilidade de responder a um antipsicótico típico e está mais sensível ao aparecimento de efeitos adversos. Muito provavelmente esta conclusão deve-se ao facto de antipsicóticos típicos se ligarem com menor afinidade à variante 7 (Cohen et al., 1999).<sup>[107]</sup>

Num outro estudo concluiu-se que o alelo 5 do polimorfismo 48 pb era mais frequente em doentes que não respondiam ao tratamento do que em doentes que respondiam. Este estudo incluiu 81 doentes esquizofrénicos não resistentes internados. Estudos anteriores indicavam que variantes longas deste polimorfismo estavam associadas a uma maior afinidade de ligação do recetor à clozapina do que variantes com menor número de repetições, mas em doentes resistentes ao tratamento não se encontrava nenhuma associação, o que pode indicar que a clozapina tem um mecanismo diferente no tratamento da esquizofrenia resistente. Um fator importante que nem todos os estudos têm em conta, é o controlo da concentração plasmática da clozapina que deve estar entre 200 e 420 ng/ml (Zhao et al., 2005).<sup>[108]</sup>

Muitos resultados contraditórios foram publicados, para tentar perceber se existe ou não associação entre os polimorfismos no gene do recetor D4 e a resposta ao tratamento antipsicótico foi realizada uma meta-análise. Para além do gene DRD4 foi também estudado polimorfismo no gene DRD5 e a resposta à clozapina. Os polimorfismos no gene DRD4 incluídos no estudo foram: 48 pb, no intrão I a repetição (G)<sub>n</sub> (pode afetar o processamento de mRNA) e a repetição de 12 pb. No recetor D5 foram estudados 5 Polimorfismos dos quais, um dinucleótido na extremidade 5' localizado a 18,5 kb do gene DRD5 (CA/CT/GT)<sub>n</sub>. Nesta meta-análise foram incluídos 12 estudos (Quadro 4.8) sobre o polimorfismo 48 pb, dois estudos tinham encontrado uma associação positiva entre o polimorfismo de repetição da (G)<sub>n</sub> no intrão 1(quadro 4.7) e a resposta aos antipsicóticos . O polimorfismo 12 bp também foi associado com uma boa resposta ao tratamento. (Thomas et al., 2008). Apenas um estudo investigou o polimorfismo (CA/CT/GT)<sub>n</sub> no DRD5 e a resposta a antipsicóticos mas obteve uma associação negativa (Ikeda et al,2008). Este estudo foi realizado em duas populações uma afro-americana e outra caucasiana, ambas resistentes ao tratamento com clozapina. Conclusão para os polimorfismos no gene DRD4: Não se verificou associação entre os polimorfismos rs3758653, rs11246226 e rs936465 e a resposta à clozapina nas duas populações. Para o polimorfismo de repetição de 12 bp, o alelo 1 (com uma repetição) foi

associado aos doentes que não responderam ao tratamento na população afro-americana, não se obteve associação em caucasianos. Para o polimorfismo (G)<sub>n</sub> foi observada uma associação entre o genótipo 1/2 pb e a uma fraca resposta ao tratamento em afro-americanos, em caucasianos apenas se observou uma tendência de associação. Para o polimorfismo 48 pb verificou-se uma associação entre 4 repetições e a melhor resposta à clozapina em caucasianos, verificou-se uma tendência na mesma direção em afro-americanos. Ambas as populações têm polimorfismos em LD; (G) n-rs11246226; (G) n-rs936465 e rs11246226-rs936465. Na população afro-americana o polimorfismo 48 bp e rs11246226 estão em LD. Conclusão para os polimorfismos no gene DRD5: A distribuição de 3 polimorfismos, não apresentou frequências significativamente diferentes entre as duas populações (SNP rs10001006 e rs1967551 e repetição (CT/GT/GA) n). Não se observou nenhuma associação positiva entre os polimorfismos para o DRD5 e a resposta ao tratamento em ambas as populações. Será útil realizar uma meta-análise que inclua todos os estudos sobre o polimorfismo 48 bp para se perceber a influência deste polimorfismo na resposta ao tratamento e esclarecer a questão que Zhao et al, uma vez que nos seus estudos concluiu, uma associação entre o alelo 5 a resposta à terapêutica. Há também a possibilidade do polimorfismo 48 pb estar em LD com outro que seja responsável por esta variação, neste estudo verificou-se que afro-americanos tem o polimorfismo 48 pb em LD com rs11246226 (Hwang et al., 2012).<sup>[109]</sup>

Quadro 4.7 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise sobre associação ente os polimorfismos no intrão 1 e a resposta ao tratamento

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Shaikh et al 1994	Estudo realizado em 146 doentes caucasianos a serem tratados com clozapina. Investigou-se o polimorfismo 48 bp, 12 bp e (G) <sub>n</sub>	A combinação dos 4 polimorfismos associa-se com a capacidade resposta à clozapina em 70% dos casos.
Thomas et al., 2008	Correlacionou-se o polimorfismo 12 bp e 48 bp e a resposta ao tratamento com olanzapina em doentes Indianos. Neste estudo foram analisados outros polimorfismos do gene DRD1, DRD2, DRD3, DRD4e CYP1A2	O efeito adverso verificado neste estudo foi o aumento do peso associado com a medicação. De todos os polimorfismos estudados apenas se verificou uma forte associação entre o polimorfismo 12 pb e a resposta terapêutica, ou seja o alelo com 2, está associado a uma melhor resposta à olanzapina.

Quadro 4.8 – Resumo de alguns estudos realizados na meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo 48 pb e a resposta terapêutica

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Rietschel et al. (1996)	Estudo de associação entre a eficácia/efeitos adversos da clozapina com 19 polimorfismos no gene DRD4 em 149 doentes esquizofrênicos.	Verificou-se diferenças não significativas entre os polimorfismos no gene DRD4 e a resposta ao tratamento com clozapina. A nível de efeitos adversos não podem associar-se a polimorfismos no gene DRD4.
Kaiser et al., 2000	A associação foi estudada em 638 doentes e 752 controlos	As frequências alélicas e genóticas não diferiram nos doentes que responderam bem ao tratamento em comparação com os que não responderam, ou nas pessoas saudáveis.
Rao et al., 1994	Doentes esquizofrênicos resistentes ao tratamento com clozapina.	Variações alélicas no gene DRD4 não preveem a resposta clínica à clozapina.
Sanak et al., 2005;	Estudo realizado em 237 doentes Poloneses	O polimorfismo 48 pb no gene DRD4 não se correlaciona com a eficácia do tratamento antipsicótico.
Zalsman et al., 2003	24 Doentes Israelitas adolescentes no primeiro episódio de esquizofrenia, a serem tratados com risperidona.	Os portadores do alelo 7 mostraram uma melhor resposta ao tratamento embora não estatisticamente significativo.

#### 4.1.4-Polimorfismos no recetor DRD1

Poucos estudos associam os polimorfismos no gene DRD1 com a resposta antipsicótica. De acordo com Potkin et al, existe associação entre o polimorfismo rs4532 (A→G) no gene DRD1 e a resposta à clozapina. Este resultado foi obtido num estudo de 15 doentes resistentes ao tratamento, dos quais dois eram afro-americanos e os restantes caucasianos. Os doentes homozigóticos para a variante tiveram uma melhor resposta à clozapina com uma diminuição em 30% dos sintomas positivos, os heterozigóticos tiveram um agravamento dos sintomas em 7%. Este estudo tem algumas limitações tais como o tamanho da amostra e a heterogeneidade da étnica (Potkin et al. 2003).<sup>[110]</sup>

Hwang et al, não encontrou associação entre o polimorfismo rs4532 (48 A/G) e a resposta à terapêutica, mas observou uma tendência nessa direção. Esta conclusão é obtida num estudo que pesquisa o efeito de 4 polimorfismos e a eficácia do tratamento com clozapina em doentes esquizofrênicos resistentes a antipsicóticos típicos dos quais 183 caucasianos e 49 afro-americanos. Na população caucasiana não se verificou nenhuma associação entre o polimorfismo a resposta terapêutica. Na população afro-americana verificou-se que o polimorfismo rs265976 está associado a uma má resposta ao tratamento. Segundo estes autores, se o polimorfismo rs4532 estiver associado com a resposta ao tratamento deverá ser uma associação fraca e são necessários estudos em amostra maiores para confirmar os resultados (Hwang et al, 2007).<sup>[111]</sup>

## 4.2-Polimorfismos no sistema dopaminérgico e o aparecimento de efeitos adversos

### 4.2.1-Associação entre Discinesia tardia e polimorfismos no recetor D2

Para avaliar a associação entre o aparecimento de discinesia tardia e polimorfismos no recetor D2 foi realizada uma meta-análise que incluiu 12 estudos publicados até fim de 2006.

Seis estudos investigaram o polimorfismo Taq1A e 5 o -141C Ins/Del. A TD foi avaliada de acordo com a escala AIMS e HSDS (Hillside Simpson Dyskinesia Scale). No total esta meta-análise engloba 1256 doentes genotipados para o polimorfismo Taq1A dos quais 507 tem TD, e 897 doentes para o 141C Ins/Del dos

SNP	Study	OR <sub>2</sub> (allele)	OR <sub>22</sub> (genotype)	95% CI (genotype)
-141C Ins/Del(CC, Ins)	Inada <i>et al.</i> <sup>4</sup>	0.60	0.58	0.26–1.33
	Hori <i>et al.</i> <sup>5</sup>	1.52	1.88	0.88–3.99
	Segman <i>et al.</i> <sup>7</sup>	1.06	1.06	0.36–3.13
	Liou <i>et al.</i> <sup>8</sup>	0.92	1.52	0.25–9.28
	Zai <i>et al.</i> <sup>2</sup>	0.73	0.71	0.34–1.52
	Overall	0.92	0.99	0.61–1.59
Taq1A (C, A2)	Chen <i>et al.</i> <sup>3</sup>	1.37	2.13	1.13–4.02
	Hori <i>et al.</i> <sup>5</sup>	1.17	1.46	0.62–3.45
	Chong <i>et al.</i> <sup>6,a</sup>	1.28	1.32	0.82–2.11
	Segman <i>et al.</i> <sup>7</sup>	1.40	1.57	0.72–3.44
	Liou <i>et al.</i> <sup>8</sup>	1.57	1.87	1.10–3.20
	Zai <i>et al.</i> <sup>2</sup>	0.95	1.01	0.55–1.84
Overall	1.30	1.50	1.17–1.92	

Figura 4.5 – Informação do OR para cada estudo incluído nesta meta-análise. <sup>[112]</sup>

quais 328 apresentaram TD. Os doentes que apresentaram TD tinham uma maior frequência do alelo A2, e uma maior frequência do genótipo A2/A2. O alelo A2 leva a um risco 30% superior de vir a desenvolver TD e os doentes homocigóticos A2/A2 tem 50% mais risco de TD. Segundo esta meta-análise o alelo A2 está associado ao aparecimento de TD, o que está de acordo apenas com dois estudos analisados (figura 4.5). A discrepância observada entre os estudos pode ser devido à baixa frequência do alelo A1 na população caucasiana relativamente aos orientais, bem como o pequeno tamanho das amostras. Estes resultados podem ser afetados por fatores de confundimento tais como hábitos tabágicos, dose de antipsicóticos e anos de exposição ao fármaco, informação que não estava disponível na maioria dos estudos aqui incluído. Neste estudo obteve-se um OR baixo o que poderá indicar o envolvimento de outro polimorfismo no risco de desenvolvimento de TD como por exemplo o polimorfismo Ser9Gly no gene DRD3 (Zai *et al.*, 2007). <sup>[112]</sup>

Zai CC, desenvolveu um estudo para associar 12 polimorfismos no gene DRD2 com o aparecimento de TD numa população caucasiana (n=202) e numa amostra afro-americana (n=30). O polimorfismo C957T e o polimorfismo adjacente C939T apresentam uma tendência para aparecimento de TD como consequência do tratamento antipsicótico na população afro-americana. Este estudo indica que o DRD2 pode estar envolvido no aparecimento de TD na população caucasiana mas são necessários mais estudos (Zai CC, *et al.*, 2007). <sup>[113]</sup>

Foi realizada posteriormente uma meta-análise que incluiu 20 estudos publicados até 2007 (Quadro 4.9). Nesta meta-análise estudou-se a influência de polimorfismos no gene

DRD2, COMT, MnSOD e Cyp1A2. Concluiu-se: para o polimorfismo em COMT<sup>Val158met</sup> o genótipo Val/Met e portadores do alelo Met têm um efeito protetor no aparecimento de TD; os portadores do alelo A2 tinham um risco aumento de desenvolver TD, ser portador do alelo A1 tem um efeito protetor; para o polimorfismo MnSOD (gene superóxido desmutase envolvido na eliminação de radicais livres) o genótipo ala/val e portadores do alelo val têm um efeito protetor no aparecimento de TD. Para estudar o polimorfismo TaqIA, foram incluídas nesta meta-análise 4 estudos (Zai et al. Segman et al., Hori et al., Liou et al) numa amostra de 297 doentes com TD e 467 sem TD. O estudo mostrou que o alelo A2 tem mais risco para o aparecimento de TD em mulheres. Não se verificou nenhuma associação entre os polimorfismos Ser311Cys e -141C Ins/Del e o aparecimento de TD. Mas verificou-se associação entre o polimorfismo 141 Ins/Del com o aparecimento de efeitos extrapiramidais, os portadores do alelo Del têm maior risco (Bakker, et al, 2008).<sup>[114]</sup>

Quadro 4.9 – Resumo de alguns dos estudos analisados na meta-análise

Autor/Ano	Investigação	Conclusão
Hori et al. 2001	Associação entre os polimorfismos (Ser311Cys, -141C Ins/Del e TaqIA) no recetor D2 e TD em 200 doente esquizofrénicos dos quais 44 com TD e 156 sem TD (Japoneses).	Apenas o polimorfismo 141C Ins/Del mostrou uma associação com o aparecimento de TD embora não significativa. Este estudo sugere que os 3 polimorfismos funcionais no gene DRD2 podem não desempenhar um papel importante no aparecimento de TD.
Liou et al 2006	Foi avaliada a associação entre o polimorfismo: -141C Ins/ Del; TaqIB, TaqID D, S311C e TaqIA A com a suscetibilidade para TD em 253 doentes Chineses	Apenas o polimorfismo TaqIA e TaqIB foi associado com o risco de desenvolver TD. Os portadores do alelo A2 e B2 têm um risco aumentado para desenvolver TD após o tratamento.
Segman et al. 2003	Foram associados 3 genes do recetor DRD2, 2 na região 3´do transportador da dopamina, 2 no gene DRD4, no recetor da serotonina 6 e no transportador da serotonina com o aparecimento em 59 doentes com TD e 63 sem TD (Ashkenazi e não)	Não foram encontradas associações significativas. De acordo com este estudo, os polimorfismos investigados não contribuem de forma significativa o risco de TD.
Chong et al. 2003	Verificou-se a associação entre o polimorfismo Ser311Cys no gene DRD2 e Ser9Gly no gene DRD3 com a TD em 117 doentes esquizofrénicos com TD e 200 doentes sem TD (Chineses).	Não se encontrou associação significativa entre os polimorfismos para o recetor D2 e a TD, mas o genótipo Ser/Ser para o recetor D3 tem um risco aumento para o aparecimento de TD.

#### 4.2.2-Associação entre Discinesia tardia e polimorfismos no recetor D3

Polimorfismos no recetor D3 parecem também ser responsáveis pelo aparecimento de TD. Os medicamentos antipsicóticos com afinidade mínima para o recetor D3 (como a Clozapina e Quetiapina), têm menor probabilidade de provocar TD.<sup>[41]</sup>

Para estudar esta associação entre o polimorfismo Ser9Gly e o aparecimento de TD após tratamento com antipsicóticos foi realizada uma meta-análise com base em 3 relatórios e 8 estudos, num total de 780 doentes dos quais 327 apresentavam TD e 463 não (Quadro 4.10). Os doentes foram agrupados de acordo com a sua etnia. Nesta investigação concluiu-se que há uma associação estatística mente significativa entre ser portador do alelo Gly e o aparecimento de TD (figura 4.6). Esta associação significativa deveu-se à população afro-americana, que tem uma frequência significativamente elevada do alelo Gly nos doentes com TD. Se esta população não tivesse sido incluída no estudo não havia diferenças significativas nas frequências alélicas entre os dois grupos. No grupo de Viena verificou-se um excesso do alelo Ser nos doentes com TD. Os efeitos extrapiramidais foram medidos recorrendo à escala AIMS, os portadores do alelo Gly apresentavam maior pontuação. A associação observada poderá ser generalizada para diferentes populações? Em que medida os fatores de risco conhecidos para a TD tal como idade e sexo têm impacto nos resultados? São algumas questões que este artigo deixa para futuras investigações. As diferentes frequências alélicas observadas entre grupos étnicos, possíveis diferenças na avaliação de TD, influência da idade e do género, são alguns dos fatores que podem conduzir a variabilidade nos resultados. A genotipagem foi realizada por diferentes laboratórios, com métodos padrão daí que a margem de erro seja razoavelmente pequena (Lerer et al., 2002).<sup>[115]</sup>

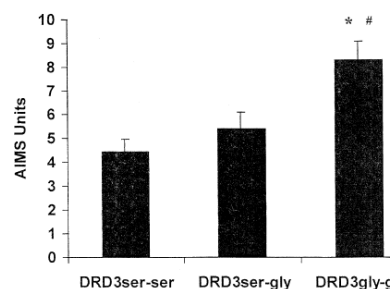


Figura 4.6 – Pontuação média na escala AIMS em função do genótipo.<sup>[115]</sup>

Quadro 4.10 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise sobre a associação entre o polimorfismo Ser9-gly no gene DRD3 e o aparecimento de TD

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Steen et al. (1997)	Estudo realizado em 100 doentes caucasianos dos quais 51 com TD e 49 não.	Os doentes com TD apresentaram maior frequência do alelo Gly (24%) do que os doentes sem TD (6%). O genótipo Gly-Gly está associado a um maior risco de TD.
Inada et al. (1997)	Amostra: 56 doentes japoneses dos quais 49 tinham TD e 56 não.	Não encontrou diferenças significativas na frequência alélicas ou genotípicas em doentes nos 2 grupos.
Segman et al. (1999)	Investigou-se 116 doentes (53 com TD e 63 sem) e 117 controlos. Amostra de origem Israelita Ashkenazi e non-Ashkenazi	Houve um a frequência maior do alelo Gly em doentes com TD, verificou-se também um excesso do genótipo Ser/Gly em doentes com TD.
Basile et al. (1999)	85 Doentes caucasianos, 25 afro-americanos e 2 asiáticos:	O alelo Gly foi associado ao aparecimento de TD. Doentes homozigóticos para a variante apresentam maior pontuação na escala AIMS.
Rietschel et al.	157 Doentes dos quais 79 com TD e 78 sem TD: origem germânica	Não houve provas de que o gene do recetor de dopamina D3 aumente a suscetibilidade para o

(2000)		desenvolvimento de TD.
Lovlie et al. (2000)	71 Doentes dos quais 32 com TD e 31 sem TD: origem caucasiana	Dos doentes com TD 22% eram homozigóticos Gly/Gly, no grupo sem TD 10% eram homozigóticos para a variante. Existe uma tendência não significativa para uma maior frequência do alelo 2 em doentes com TD.
Garcia-Barcelo et al. (2001)	131 Doentes dos quais 65 com TD e 66 sem TD: chineses (Hong Kong)	Não foram encontradas provas de que o gene do recetor de dopamina D3 possa conferir suscetibilidade para o desenvolvimento de TD
Liao et al. 2001	115 Doentes dos quais 21 com TD e 94 sem TD: chineses (Taiwan)	Média da pontuação AIMS é significativamente superior em doentes heterozigoto Ser/Gly em comparação com os homozigotos Ser/Ser e Gly/Gly.

Mais tarde outra meta-análise foi elaborada que incluiu 11 estudos publicados até 2005, o estudo de Steen et al. foi analisado em duas amostras. Avaliou-se um total de 695 doentes com TD e 915 sem TD. Alguns dos estudos incluídos nesta meta-análise são os mesmos da meta-análise anterior. Das 12 amostras analisadas 5 mostraram associação positiva entre o polimorfismo e o aparecimento de TD, 2 estudos mostraram uma tendência oposta, ou seja, os portadores do alelo Gly associado a um efeito protetor (Quadro 4.11). A partir desta meta-análise concluiu-se que o alelo Gly aumentou o risco para o desenvolvimento de TD. A interpretação deste resultado tem que ser cuidadosa pois há evidência de viés de publicação. Neste estudo não se encontrou uma associação entre o genótipo e o aparecimento de TD muito provavelmente porque as amostras em que este parâmetro foi analisado eram demasiado pequenas. Os dois estudos em que se obteve resultados contrários devem-se muito provavelmente à existência de doentes Asiáticos. Estes resultados opostos podem também dever-se a diferenças fenotípicas no DRD3. A população chinesa apresenta uma maior frequência do alelo Gly (Bakker, et al, 2006).<sup>[116]</sup>

Quadro 4.11 – Resumo dos estudos analisados na meta-análise que não foram analisados no estudo de Lerer

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Woo et al, 2002	59 Doentes e 54 controlos (Coreanos)	Associação significativa entre o genótipo Gly/Gly e o aparecimento de TD.
Chong, et al, (2003)	117 Doentes com TD e 200 sem TD (Chineses): polimorfismos Ser311Cys e o Ser9Gly no recetor D2 e D3.	Não foi encontrada associação entre polimorfismo no recetor D2 e a TD, mas os doentes com genótipo Ser/Ser estão associados com um maior risco de TD.
Zhang et al,( 2003)	42 Doentes e 52 controlos (chineses): estudo da associação entre 1 polimorfismo do D3 e 1 para MnSOD (ala9val)	Verificou-se uma maior frequência do genótipo heterozigótico Ser9Gly no grupo de doentes com TD, mas não significativa. A combinação do alelo Ser com o alelo Val demonstrou uma associação significativa com o aparecimento de TD. Este estudo sugere um efeito sinérgico de fatores genéticos que influenciam o recetor D3 e os radicais livres na mitocôndria.

Liou et al, (2004)	102 Doentes com TD e 114 sem TD (Chineses). Polimorfismos: Ser9Gly do DRD3 e val66met.	Nenhum dos polimorfismos foi associado com o aparecimento de TD.
--------------------	--	--

Com o objetivo de esclarecer a associação entre o polimorfismo Ser9Gly e a TD Tsai, et al realizou um estudo de revisão, onde incluiu estudos mais recentes (figura 4.7 e quadro 4.12). Os resultados contraditórios podem ser devido a amostras pequenas, métodos de investigação diferentes ou características étnicas dos doentes. Ao analisar estes estudos verifica-se que há

First author [publication year]	Ethnicity [country]	Total
Steen et al. [1997]	European (Scotland)	51
Inada et al. [1997]	Asian (Japan)	49
Segman et al. [1999]	European (Israel)	53
Lovlie et al. [2000]	European (UK)	32
Rietschel et al. [2000]	European (Germany)	79
Liao et al. [2001]	Asian (Taiwan)	21
Garcia-Barcelo et al. [2001]	Asian (Hong Kong)	65
Woo et al. [2002]	Asian (Korean)	59
Chong et al. [2003]	Asian (Singapore)	117
Zhang et al. [2003]	Asian (China)	42
Liou et al. [2004]	Asian (Taiwan)	102
Leon et al. [2005]	Mixed (US) <sup>a</sup>	162
Srivastava et al. [2006]	Asian (India)	96

<sup>a</sup>Study population in the study was a mix of European and African-ancestry.

Figura 4.7 - Estudos incluídos na meta-análise <sup>[117]</sup>

diferenças nos resultados consoante o ano de publicação e critérios de diagnóstico, o que indica que estes dois fatores podem estar a interferir nos resultados observados. Em anos anteriores os resultados estatisticamente significativos eram seletivamente publicados, uma vez que a hipótese era considerada como gerada, estudos subsequentes são menos suscetíveis ao viés de publicação. Esta meta-análise não suporta as hipóteses de associação entre o polimorfismo Ser9Gly e o aparecimento de TD após terapêutica com antipsicóticos, apesar de aceitar que a associação possa existir mas com uma intensidade fraca. Há pois que considerar o efeito de epistasia ou seja alguns estudos indicam que a interação de polimorfismos em diferentes genes pode ser responsável pelo aparecimento de TD tal como no gene MnSOD. Há algumas diretrizes para estudos futuros tais como: os estudos devem ter amostras grandes que considerem os fatores ambientes, devem também ser abrangentes e considerar outras variações genéticas e a sua correlação com o aparecimento de TD. Os resultados apresentados nos diversos estudos podem estar influenciados por critério de avaliação de TD, idade, sexo e ascendência da população em estudo. Os estudos “sem resultados significativamente estatísticos”, deve ser encorajado a sua publicação (Tsai, et al, 2010).<sup>[117]</sup>

Quadro 4.12 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise; os restantes estão nos quadros acima.

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Leon, et al, 2005	Associação entre polimorfismo no gene: CYP2D6 e CYP3A5:DRD2 (Ser311Cys e -141C Ins/Del): DRD3 (ser9gly); glutathione S-transferases (GSTT1 e GSTM1), e	Os polimorfismos no gene MDR1, DRD2, GSTM1 e GSTT1 não mostraram associação com o aparecimento de TD. Os doentes portadores do alelo Gly mostraram um risco muito superior de apresentarem TD. Os polimorfismos CYP 2D6 e

	gene, MDR. A amostra incluiu 516 doentes.	CYP3A5 mostraram potencial para associação com a TD em amostras maiores.
Srivastava et al, 2006	Estudo realizado em 96 doentes Asiáticos	Não se observou associação entre o polimorfismo Ser9Gly e o aparecimento de TD.

### 4.3- Associação entre aumento do peso e polimorfismos no recetor D2

Os doentes tratados com antipsicóticos atípicos desenvolvem ganho de peso excessivo o que aumenta a morbidade e má adesão ao tratamento. De todos os antipsicóticos a clozapina e a olanzapina são o que mais provocam aumento de peso. Chen-Jee Hong et al, desenvolveu um estudo para avaliar a associação entre polimorfismos no gene DRD2 e o ganho de peso após o tratamento antipsicótico. O estudo incluiu 479 doentes dos quais 239 tratados com clozapina, 70 com olanzapina e 170 com risperidona. Foram genotipados um conjunto de 13 polimorfismos (figura 4.8). Um significativo aumento de peso corporal (BWG) foi definido como um aumento em 7% do peso corporal após tratamento com antipsicóticos atípicos. Para o polimorfismo rs4436578, os doentes homozigotas C/C apresentaram um risco 3 vezes superior de BWG após tratamento com 1 dos 3 antipsicóticos em comparação com doentes heterozigotas ou homozigotas para o alelo TT, o alelo C foi associado a um maior risco de BWG. A presença do alelo C para o polimorfismo rs4436578 foi mais frequente nos doentes que apresentaram BWG do que nos restantes. Realizou-se uma análise de haplótipo, verificou-se que o haplótipo GT para o polimorfismo -rs4436578 foi mais frequente nos doentes sem BWG, sendo que o alelo C deste polimorfismo foi mais frequente em doentes com BWG e o alelo T mais frequente em doentes sem BWG. O polimorfismo rs4648318 resulta na perda de um sítio de ligação do fator de transcrição Nrf2. É possível que este polimorfismo esteja em LD com outros responsáveis pela BWG. Anteriormente tinham sido realizados dois estudos para associar polimorfismos genéticos no gene DRD2 e o BWG, no entanto nenhum dos estudos encontrou associação; estes estudos tiveram um tamanho da amostra pequeno (117 e 123 doentes) e apenas testaram o

SNP ID	SNP rs No.	Genotype	BWG ≥ 7%, n (%)	P
DRD2_1	rs1799978	AA	102 (61.8)	0.803
		AG	57 (34.5)	
		GG	6 (3.6)	
DRD2_2	rs4350392	CC	64 (37.6)	0.105
		CA	86 (50.6)	
		AA	20 (11.8)	
DRD2_3	rs7131056	CC	59 (35.8)	0.631
		CA	77 (46.7)	
		AA	29 (17.6)	
DRD2_4	rs4245148	CC	129 (75.9)	0.689
		CT	40 (23.5)	
		TT	1 (0.6)	
DRD2_5	rs12574471	CC	89 (79.5)	0.045
		CT	22 (19.6)	
		TT	1 (0.9)	
DRD2_6	rs4648318	GG	52 (30.8)	0.032
		GA	77 (45.6)	
		AA	40 (23.7)	
DRD2_7	rs4436578	TT	64 (37.9)	0.719
		TC	81 (47.9)	
		CC	24 (14.2)	
DRD2_8	rs7350522	GG	54 (31.8)	0.246
		GT	81 (47.6)	
		TT	35 (20.6)	
DRD2_9	rs2075652	CC	71 (42.3)	0.001
		CT	78 (46.4)	
		TT	19 (11.3)	
DRD2_10	rs2734833	CC	149 (91.4)	0.162
		CT	14 (8.6)	
		TT	0 (0.0)	
DRD2_11	rs6275 (C939T; His313)	TT	49 (29.3)	1.000
		CT	77 (46.1)	
		CC	41 (24.6)	
DRD2_12	rs2242591	GG	56 (34.1)	0.295
		AG	76 (46.3)	
		AA	32 (19.5)	
DRD2_13	rs1800497 (TaqIA)	CC	56 (34.1)	0.310
		CT	77 (47.0)	
		TT	31 (18.9)	

Figura 4.8 – Polimorfismos no gene DRD2e BWG. [118]

polimorfismo TaqIA e 311 Ser/Cys. O tratamento com antipsicóticos atípicos pode aumentar o apetite o que influencia o BWG e variações genéticas em outros genes DRD não foram testadas. Este estudo demonstra a importância de fatores genéticos no aumento de peso corporal após tratamento de longa duração com antipsicóticos atípicos e indica o papel do gene DRD2 na regulação deste fenómeno. É necessária a replicação destes resultados em outras populações para retirar conclusões definitivas (Hong et al., 2010).<sup>[118]</sup>

Foi desenvolvido outro estudo de associação entre o polimorfismo -141 INS/Del do gene DRD2 e o ganho de peso em 58 doentes no primeiro episódio de esquizofrenia. Os doentes estavam a ser tratados com olanzapina e risperidona. Portadores do alelo Del mostraram um maior ganho de peso a fim de 6 semanas do que os portadores do alelo Ins. A amostra era constituída por asiáticos, hispânicos caucasianos e afro-americanos. Este estudo sugere que o ganho de peso após tratamento com antipsicóticos pode dever-se à variabilidade na densidade dos recetores D2 (Lencz et al., 2010).<sup>[119]</sup>

#### **4.4-Associação entre a hiperprolactinémia e polimorfismos no recetor D2**

Os antipsicóticos bloqueiam o recetor D2 na glândula pituitária anterior, o que induz hiperprolactinémia, e conseqüentemente galactorreia, suprime a produção de gonadotropina levando à infertilidade, diminuição do libido e amenorreia. A hiperprolactinémia interfere com a aderência ao tratamento e pode provocar a diminuição da densidade mineral óssea. A hiperprolactinémia crónica pode aumentar o risco de osteoporose, doença cardiovascular e cancro devido ao défice de estrogénios. A risperidona é o antipsicótico que mais provoca este efeito. O primeiro estudo que investigou a associação entre o polimorfismo TaqIA no gene DRD2 e o aparecimento de hiperprolactinémia realizou-se em 25 doentes esquizofrénicos japoneses a serem tratados com nemonapride (antagonista seletivo do recetor D2). A concentração de prolactina foi superior em mulheres portadoras do alelo A1 após uma semana de tratamento em comparação com os homens portadores do alelo A1. Após 3 semanas de tratamento a concentração de prolactina foi superior nas mulheres portadoras do alelo A1 em comparação com as mulheres homozigóticas A2. O efeito do polimorfismo TaqIA apenas foi evidente nas mulheres, este facto sugere a que a presença de estrogénios é uma condição necessária para alterar a resposta à prolactina pelo polimorfismo TaqIA (Mihara et al., 2000).<sup>[120]</sup>

Mihara, desenvolveu posteriormente outro estudo para verificar a associação entre o polimorfismo TaqIA e a produção de prolactina como resposta ao tratamento com bromperidol. Este estudo foi realizado em 32 doentes esquizofrénicos. A concentração de

prolactina neste estudo foi expressa como  $\Delta$ prolactina/ concentração bromperidol. As mulheres com alelo A1 apresentaram maior na concentração de prolactina. Este estudo chega à mesma conclusão que o estudo anterior, é provável que doentes do sexo feminino apresentem concentrações de prolactina mais elevada em resposta ao tratamento com antipsicóticos com propriedades semelhantes ao bromperidol tal como o haloperidol. Este estudo confirma que o estrogénio é uma condição necessária para alterar a resposta à prolactina pelo polimorfismo TaqIA, uma vez que o polimorfismo afeta a resposta ao bromperidol apenas em mulheres. Mulheres portadoras do alelo A1 devem evitar ser tratadas com antagonistas específicos e potentes do recetor D2 (Young et al., 2004).<sup>[121]</sup>

Num outro estudo foi investigado o impacto dos genes CYP2D6 e DRD2 na resposta da prolactina após tratamento com perfenazina, em 22 doentes chineses. Foram estudados os polimorfismos Taq1A, -141C Ins/Del e Ser311Cys para o TaqIA. O genótipo A1/A1 foi associado a uma maior concentração de prolactina após 2 horas da administração de perfenazina. Os doentes com genótipo Ins/Ins apresentaram uma AUC para a prolactina superior à apresentada por doentes heterozigóticos ou homozigóticos de referência. Polimorfismos no CYP2D6 parecem não ter impacto na resposta à prolactina após tratamentos antipsicóticos (Aklillu et al., 2007).<sup>[122]</sup>

Uma investigação foi desenvolvida para estudar a associação entre a hiperprolactinémia e variantes no gene DRD2 em crianças e adolescentes a serem tratadas com Risperidona longo prazo. O estudo foi realizado em 107 doentes tratados com Risperidona, a média de idades foi 2,9 anos dos quais 50% apresentavam hiperprolactinémia. Foram investigados 4 polimorfismos (TaqIA, -141Ins/Del, C957T, A-241G) para o gene DRD2. O alelo A1 para a TaqIA e o alelo 241G do polimorfismo A241G foram associados a um maior concentração de prolactina. A taxa de hiperprolactinémia nos portadores do alelo A1 foi 65%. Os polimorfismos -141C Ins/Del e C957T não foram associados com a concentração de prolactina. Estes resultados requerem confirmação numa amostra maior (Calarge et al., 2009).<sup>[123]</sup>

#### **4.5-Polimorfismos no sistema serotoninérgico e eficácia terapêutica**

O recetor serotonina é um alvo importante para antipsicóticos atípicos. A ação nos recetores 5HT<sub>2A</sub> é responsável pela melhor eficácia nos sintomas negativos. Os genes que codificam, para os recetores 5HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, HTR<sub>6</sub> têm sido muito estudados.<sup>[5]</sup> Os antipsicóticos atípicos em doses clinicamente eficazes bloqueiam os recetores da serotonina (5HT) principalmente o 2A, estes também bloqueiam o recetor D<sub>2</sub>. Alguns antipsicóticos

atípicos também são eficazes a bloquear dos recetores 5HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub> esta ação diversificada ação sobre os recetores contribui para diferenças significativas na tolerabilidade e eficácia do tratamento. O antagonismo no recetor 5HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub> contribui para o efeito benéfico na cognição, mas o bloqueio do recetor 5-HT<sub>2C</sub> é associado ao aumento do peso (Meltzer & Massey, 2011).<sup>[124]</sup>

#### **4.5.1-Polimorfismos no recetor HTR<sub>2A</sub>**

O gene HTR<sub>2A</sub> codifica para o recetor 5-HT<sub>2A</sub>, este localiza-se no cromossoma 13q14q21. Está amplamente distribuído pelo córtex e associado aos sintomas negativo da esquizofrenia. O gene 5-HTR<sub>2A</sub> é bastante polimórfico, muitos estudos têm-se focado no polimorfismo no codão 102 (T102C, rs6313), embora este não resulte numa alteração do aminoácido. Na população caucasiana, o polimorfismo no codão 102 encontra-se em LD com o SNP A-1438G/A (rs6311) na região promotora. Há evidências que o polimorfismo T102C e 1438 G estão associados a uma diminuição da densidade do recetor em determinadas áreas do cérebro. A metilação do alelo C, polimorfismo T102C está associada a um aumento da densidade do recetor no córtex.<sup>[41]</sup>

Foi realizada uma meta-análise para verificar a associação de polimorfismos no gene 5-HT<sub>2A</sub> com a resposta terapêutica à clozapina, esta resumiu 6 estudos publicados (quadro 4.13) sobre o tema, recorrendo a 373 doentes que responderam ao tratamento e 360 que não responderam. Os doentes foram genotipados para o polimorfismo T102C e Hys452Tyr. O polimorfismo Hys452Tyr localizado no exão 3 provoca uma alteração de C→T, com a mudança de uma histidina para uma tirosina. A variante Tyr está associada a uma reduzida libertação de cálcio, e redução da capacidade de ativar fosfolipases, esta variante também mostra reduzida afinidade para antipsicóticos. No estudo anterior realizado pelo mesmo grupo verificou que a variante C102 e Tyr452 era mais frequente em doentes que não respondem satisfatoriamente ao tratamento com clozapina. A análise estatística revelou uma clara associação entre o polimorfismo T102 e a resposta positiva à clozapina. Dos estudos incluídos na meta-análise, apenas o estudo de Arranz, et al, mostra uma associação estatisticamente significativa entre o polimorfismo T102C e a resposta à clozapina, quando este estudo é retirado da meta-análise, a associação entre o polimorfismo a resposta terapêutica deixa de ser estatisticamente significativa. Relativamente ao polimorfismo Hys452Tyr, esta meta-análise encontra uma maior frequência do alelo Tyr no grupo de doentes que não responderam ao tratamento, apenas o estudo de Arranz e Badri mostraram associação significativa com a resposta terapêutica. Há alguns fatores que contribuem para as diferenças observadas nos

resultados tais como; a duração de tratamento é importante uma vez que a resposta ao tratamento observa-se 3 meses após o início mas por vezes a melhoria só se observa ao fim de um ano, os doentes incluídos no estudo estão em tratamento há tempo variado. No estudo de Nimgaonkar, os doentes estão em tratamento com antipsicóticos típicos e atípicos (Arranz MJ, et al 1998).<sup>[125]</sup>

Quadro 4.13 – Resumo dos estudos incluídos na meta-análise

Autor/ano	Investigação	Conclusão
Arranz, 1995, 1996	Associação entre o polimorfismo T102C e Hys452Tyr e a resposta à clozapina em 149 doentes caucasianos.	Homozigóticos do alelo C foram mais frequentes no grupo de doentes que não responderam à clozapina em comparação com grupo que respondeu. Associação significativa entre o alelo Tyr e a ausência de resposta ao tratamento
Masellis, 1995	Associação entre o polimorfismo T102C e eficácia da clozapina em 126 caucasianos	Não se verificou associação entre o polimorfismo e a resposta à clozapina.
Nothen, 1995	Associação entre o polimorfismo T102C e Hys452Tyr e a resposta à clozapina em 146 doentes caucasianos	Nenhum polimorfismo foi associado com a resposta terapêutica à clozapina. Verificou-se maior frequência do alelo Tyr nos doentes que não responderam ao tratamento embora sem significância estatística
Nimgaonkar, 1996	O estudo foi realizado em 174 doentes esquizofrênicos e 239 controlos de origem caucasiana.	Verificou-se um excesso do alelo C nos doentes que responderam insatisfatoriamente ao tratamento, embora esta diferença não foi significativa.
Malhotra, 1996	Associação entre o polimorfismo T102C, Hys452tyr e a resposta à clozapina em 70 doentes esquizofrênicos americanos.	Nenhum polimorfismo foi associado com a resposta terapêutica à clozapina, não houve diferenças significativas na escala BPRS em função do genótipo. Verificou-se maior frequência do alelo Tyr nos doentes que não responderam ao tratamento embora sem significância estatística
Badri, 1996	Associação entre o polimorfismo Hys452Tyr e resposta terapêutica em caucasianos.	Associação significativa entre o alelo Tyr nos doentes que não responderam ao tratamento

Arranz et, publicou outro estudo para verificar a associação entre o polimorfismo - 1438-G/A, His452Tyr e a resposta terapêutica à clozapina. Este estudo foi realizado em 160 doentes esquizofrênicos (amostra 1) e 178 controlos (amostra 2), todos de origem caucasiana. A frequência de homozigotas G-1438 foi significativamente superior no grupo de doentes que não responderam (amostra1). Como o polimorfismo G1438 está em LD com C102, conclui-se que os homozigóticos C-102 estão associados a uma pior resposta ao tratamento com clozapina. Na amostra 2 apesar de encontrar uma maior frequência de homozigóticos G no grupo que não responde ao tratamento, esta diferença não é estatisticamente significativa. Os portadores do alelo Tyr também foram mais frequentes no grupo de pessoas que não responderam ao tratamento, em ambas as amostras. O polimorfismo 1438 G/A tem uma

associação mais forte com a resposta terapêutica do que o polimorfismo His452Tyr na resposta à clozapina. O polimorfismo T102C não altera a sequência de aminoácido, este estudo sugere que será o polimorfismo 1438 G/A a afetar a expressão do recetor e por consequência influenciar a resposta à clozapina (Arranz et al., 1998).<sup>[126]</sup> Como mencionado anteriormente Arranz et al 2000, demonstrou que os portadores do genótipo His452/His452, têm uma taxa de resposta de 80% à clozapina.<sup>[104]</sup>

Após a publicação da meta-análise foram realizados dois estudos que verificam a associação entre o polimorfismo C102T e a resposta à clozapina, mas nenhum deles conseguiu estabelecer associação. Masellis et al, 1998, recorreu a uma amostra de 185 doentes esquizofrénicos (caucasianos e afro-americanos), este estudo para além deste polimorfismo verificou também a associação entre o polimorfismo Hys452Tyr (5-HT<sub>2A</sub>), e o cys23ser (5-HT<sub>2C</sub>). O alelo Tyr foi significativamente associado com a uma pior resposta à clozapina, em ambas as populações. O polimorfismo do gene 5-HT<sub>2C</sub> não foi significativamente associado com a resposta terapêutica. Lin et al, 1999, desenvolveu um estudo para clarificar a associação entre o polimorfismo C102T e a resposta à clozapina em 97 doentes chineses resistentes ao tratamento e 101 controlos. Este estudo não conseguiu replicar os resultados da meta-análise, sendo que o método de avaliação da resposta e a etnia da amostra podem ter influenciado o resultado.<sup>[41]</sup>

Davies et al, analisou uma sequência aleatória de polimorfismos no gene 5-HTR<sub>2A</sub> e verificou a sua correlação com a resposta a antipsicóticos atípicos, num estudo in vitro. Verificou-se que 4 polimorfismos T25N, I197V, A447V, e H452Y exercem algum efeito na afinidade do recetor 5-HT<sub>2A</sub> para antipsicóticos atípicos como aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Alguns estudos associaram polimorfismos no 5-HT<sub>2A</sub> com a resposta à clozapina, neste estudo o polimorfismo T25N não foi associado com a resposta à clozapina. A afinidade da olanzapina para o recetor 5-HT<sub>2A</sub> não é drasticamente afetada pelos polimorfismos testados, seria de esperar que a resposta à olanzapina não fosse alterada devido aos polimorfismos neste gene. A afinidade para o recetor dos restantes fármacos analisados foi alterado pelos polimorfismos, sendo que o aripiprazol mostrou uma drástica perda de afinidade para o recetor (30%) na presença do polimorfismo T25N.<sup>[127]</sup>

Foi realizado um estudo de associação entre o polimorfismo 1438 A/G com a resposta ao haloperidol (antipsicóticos típico), com menor afinidade para o recetor 5-HT<sub>2A</sub>. O estudo realizou-se em 100 doentes argelinos e os seus pais biológicos foram recrutados para o estudo. Verificou-se que houve um excesso de transmissão do alelo G em doentes que

responderam bem ao tratamento. Os doentes portadores do alelo G têm mais probabilidade de melhoria, após tratamento com um dos dois antipsicóticos. A variabilidade na eficácia do tratamento antipsicótico pode ser devido a idade de início/gravidade da doença e presença de sintomas extrapiramidais. O haloperidol tem fraca afinidade para o recetor 5-HT<sub>2A</sub> por isso não está bem esclarecido como é que variantes genéticas no 5-HT<sub>2A</sub> vão mediar a resposta a este fármaco. Um estudo anterior de Hamdani et al 2005, também verificou um excesso de transmissão do alelo G em pessoas que respondem ao tratamento, numa amostra 116 doentes Franceses a serem tratados com antipsicóticos atípicos há pelo menos 1 mês. O alelo G foi associado a uma boa resposta ao tratamento antipsicótico. Os portadores de alelo G têm menor densidade do recetor e provavelmente isso contribui para tornar os doentes mais propensos a responder ao tratamento (Benmessaoud et al, 2008).<sup>[128]</sup>

Um estudo que focou o polimorfismo C102T (5-HTR<sub>2A</sub>), os doentes com o genótipo C/C tiveram menor pontuação para sintomas negativos e psicopatologia geral, o mesmo não ocorre para a escala de PANSS. Este estudo realizou-se em doentes chineses em tratamento há 42 dias. O genótipo C/C prevê uma melhor resposta da risperidona a nível dos sintomas negativos. Este resultado é contraditório com estudos mencionados anteriormente em que o genótipo C/C aparece com maior frequências nos doentes que não respondem à clozapina, várias razões podem estar na base desta discrepância; os doentes que participaram em alguns dos estudos anteriores eram resistentes ao tratamento enquanto os doentes deste estudo eram esquizofrénicos agudos, o perfil farmacológico e a afinidade para os recetores difere de acordo com o antipsicótico usado, por ultimo a metodologia do estudo e a etnia da amostra é diferente, a amostra na maioria destes estudos são populações caucasianas com alguns afro-americanos. De acordo com os resultados o polimorfismo C102T ou outro que esteja em LD com este, influenciam a resposta à risperidona (Chang et al., 2002).<sup>[129]</sup> Como já foi referido anteriormente Yamanouchi, afirmou que o haplótipo A-T/A-T têm 15% pior resposta do que os A-T/G-C para os polimorfismos A1438G/T102C no gene 5-HT<sub>2A</sub> respetivamente. Neste estudo foi analisado a associação de vários polimorfismos nos genes 5-HTR<sub>2A</sub> (-1438A> G; 102T> C; H452Y; 102T> C), em 73 doentes esquizofrénicos Japoneses. O polimorfismo H452Y acabou por não haver portadores suficientes da variante. Estes resultados não replicam os de Chang et al, muito provavelmente devido a um pequeno número de participantes no estudo, o que pode causar um erro estatístico<sup>β</sup> (Yamanouchi et al., 2003).<sup>[91]</sup>

Segundo a investigação de Kim B 2008, os doentes com genótipo T/T para o polimorfismo T102C (5-HTR<sub>2A</sub>) apresentaram melhoria inferior aos homozigóticos de referência ou heterozigóticos. O alelo C foi mais frequente nos doentes que responderam ao

tratamento. Neste estudo também foi investigado o polimorfismo Ser9Gly, mas não se verificou associação estatisticamente significativa com a resposta terapêutica. A combinação do genótipo T/T com Ser/Ser ou Ser/Gly mostrou uma alta incapacidade de resposta terapêutica. Estudo realizado em 100 doentes coreanos tratados com risperidona durante 4 semanas. [41] Ellingrod et al 2003, desenvolveu um estudo para avaliar o impacto do polimorfismo 1438A/G e a resposta terapêutica após 6 semanas de tratamento com olanzapina em 41 doentes esquizofrênicos americanos. O genótipo A/A apresentou uma redução de 45% dos sintomas negativos em comparação com 19% para os outros genótipos. O genótipo A/A está associado a uma redução de sintomas negativos 2 vezes superiores na escala SANS. [41]

Anttila S, verificou que o genótipo C/C do polimorfismo T102C é mais frequente em doentes que não responderam ao tratamento. Este estudo realizou-se em 43 doentes esquizofrênicos. Estes foram genotipados para polimorfismos nos genes 5-HT<sub>2A</sub>, TPH1 (triptofano hidroxilase), GNB3 (proteína G subunidade beta-3). [130]

Shih-Fen Chen, desenvolveu um estudo para avaliar a associação entre polimorfismos A-1438G e T102C e a resposta terapêutica ao aripiprazol. A amostra era constituída por 128 doentes esquizofrênicos chineses a receber tratamento com aripiprazol durante 4 semanas. Concluiu-se que o haplótipo GG/CC para o polimorfismo A1438G/T102C, prevê uma fraca resposta ao fármaco principalmente para sintomas negativos (PANSS). Resultados contraditórios podem ocorrer devido a diferentes métodos de avaliação, etnia da população em estudo e fatores demográficos dos doentes. Este estudo tem a limitação: o pequeno número da amostra e curto período de observação (Chen, Shen, & Chen, 2009). [131]

Realizou-se um estudo recente com o objetivo de identificar marcadores genéticos associados à resposta da LY2140023 mono-hidratada em comparação com a resposta ao placebo ou olanzapina. Neste estudo 25 polimorfismos foram associados a uma alteração na resposta à LY214002 dos quais 16 (quadro 4.14) encontram-se no gene 5-HT<sub>2A</sub>, 1 no gene DRD2, 4 no gene DRD3 e 1 no gene PKHD1. LY2140023 é um agonista potente dos recetores do glutamato (mGlu2 e mGlu3), é um pró-fármaco oral atualmente em investigação para atuar como antipsicótico por um mecanismo novo. A amostra é composta por 193 doentes caucasianos. Todos os 16 polimorfismos no gene 5-HT<sub>2A</sub> estão em LD com os rs6561332 e rs1923885. Apesar de não ser conhecida a função

Quadro 4.14- SNP associados a alterações na escala PNASS. [132]

Gene	SNP	Position	P-value
HTR2A	rs7330461	46 321 566	0.0005
HTR2A	rs7330636	46 321 593	0.0006
NRG1	rs10954863	32 576 053	0.0007
HTR2A	rs1923885	46 321 087	0.0018
HTR2A	rs6561332	46 217 821	0.0020
HTR2A	rs621494	46 325 792	0.0025
PKHD1	rs4715227	51 599 843	0.0035
HTR2A	rs1923887	46 322 294	0.0046
HTR2A	rs9316232	46 324 723	0.0046
DRD3	rs2134655	115 340 891	0.0052
HTR2A	rs9567739	46 322 945	0.0057
HTR2A	rs622337	46 325 627	0.0069
DRD3	rs9817063	115 329 798	0.0072
HTR2A	rs1923888	46 322 384	0.0077
HTR2A	rs2296972	46 326 472	0.0077
HTR2A	rs2770300	46 325 046	0.0078
HTR2A	rs1745837	46 322 813	0.0079
HTR2A	rs655854	46 326 201	0.0079
HTR2A	rs643627	46 326 612	0.0080
HTR2A	rs655888	46 326 182	0.0083
DRD3	rs3732790	115 329 973	0.0085

destes polimorfismos, estes demonstram relevância na resposta ao LY2140023. Estes dados devem ser alvo de estudos para confirmar a associação destes polimorfismos com a resposta terapêutica(Liu et al, 2012).<sup>[132]</sup>

A associação entre polimorfismos no gene 5-HT<sub>2A</sub> e a resposta a antipsicóticos atípicos é mais forte para o polimorfismo G1438A do que o para o polimorfismo T102C, sendo que o genótipo G/G está associado a uma menor resposta aos antipsicóticos. É de notar que muitos destes resultados foram publicados antes de 2002 o que estão influenciados pelo viés de publicação.<sup>[41]</sup>

#### **4.5.2-Polimorfismos no recetor HTR<sub>2C</sub>**

Muitos antipsicóticos atípicos, exceto a quetiapina, ligam-se ao recetor 5-HT<sub>2C</sub>. O recetor 5-HT<sub>2C</sub> está amplamente distribuído em muitas áreas do cérebro, incluindo o estriato, córtex e sistema límbico. É responsável pela memória, comportamento alimentar, emoções, temperatura corporal e funções motoras. Estes recetores são excitatórios e estão ligados à proteína G. O gene HTR<sub>2C</sub> localiza-se no cromossoma Xq24. O polimorfismo mais estudado deste gene é o Cys23Ser (rs6318) encontra-se na região codificadora (G→C). Apesar da alteração na estrutura da proteína não se verificou nenhuma modificação na função.<sup>[41]</sup>

O primeiro estudo de associação entre o polimorfismo Cys23Ser no gene 5-HTR<sub>2C</sub> e a resposta à clozapina foi realizado em doentes caucasianos esquizofrénicos resistentes ao tratamento com antipsicóticos típicos. Dos doentes que eram portadores de pelo menos 1 alelo Ser, 90% foram classificados como doentes que responderam à clozapina, dos doentes homozigóticos Cys/Cys apenas 59% foram doentes que responderam. O alelo Ser é um preditor da resposta positiva à clozapina, e o recetor 5-HT<sub>2C</sub> pode conter o principal local de ação da clozapina. (Sodhi et al,1995)<sup>[133]</sup> Outros estudos tentaram replicar a associação encontrada por Sodhi et al, mas sem sucesso. Malhotra et al, 1996, realizou um estudo em 66 doentes americanos em tratamento com clozapina. Não houve relação entre o alelo Ser e a resposta terapêutica, nem se verificou qualquer efeito deste alelo sobre os sintomas psiquiátricos ao fim de 10 semanas de tratamento. Como foi referido anteriormente também, Masellis et al, 1998, estudou a associação entre este polimorfismo e a resposta à clozapina em 185 doentes esquizofrénicos (caucasianos e afro-americanos). O polimorfismo Cys23Ser não foi significativamente associado com a resposta terapêutica em ambas as populações.<sup>[41]</sup>

Rietschel et al 1999, também não encontrou nenhuma a associação entre o polimorfismo Cys23Ser e a resposta à clozapina em 152 doentes chineses esquizofrénicos (74 responderam ao tratamento e 78 não responderam). Não foi encontrada nenhuma associação

com a resposta ao tratamento nem com o aparecimento de TD (65 apresentaram TD e 66 não).  
[9]

Quested et al, realizou-se um estudo com o objetivo de verificar a associação entre polimorfismo no gene 5-HTR<sub>2C</sub> e a resposta à *m*-clorofenilpiperazina (agonista do recetor) em mulheres. A resposta terapêutica à *m*-clorofenilpiperazina não diferiu em função do genótipo 5-HT<sub>2C</sub>, mas os portadores do alelo Ser apresentaram menor efeito hipófago do que os homozigotas Cys/Cys, embora não estatisticamente significativo. Devem ser realizados mais estudos para determinar os responsáveis pelas alterações na resposta à *m*-clorofenilpiperazina. As futuras investigações devem ser realizadas em homens e em amostras maiores (Quested et al., 1999).<sup>[134]</sup>

Anteriormente já tinha sido referido que uma associação destes 6 polimorfismos ((5 – HT<sub>2A</sub>); 102 – T/C e His452Tyr; (5 – HT<sub>2C</sub>); 330 –GT/-244–CT e Cys23Ser, (5-HTTLPR), (H<sub>2</sub>) 1018–G/A) levava a uma resposta satisfatória ao tratamento em 78,86%. A amostra consistia em 200 doentes de origem caucasiana. Reynolds GP,2005, estudou a associação entre polimorfismos presentes nos recetores D2, D3 e 5-HT<sub>2C</sub> com a resposta a antipsicóticos, em 117 doentes no primeiro episódio de esquizofrenia, de origem chinesa. Estes doentes estavam há 10 semanas em tratamento com risperidona ou clorpromazina. O polimorfismo TaqIA no recetor D2 não foi associado a uma alteração na pontuação da escala PANSS. O alelo Ser do polimorfismo Ser9Gly está associado a uma melhoria geral e dos sintomas positivos, mas não se correlaciona com os sintomas negativos. O polimorfismo no promotor do gene 5-HTR<sub>2C</sub>, o alelo C (759C/T) foi associado com a melhoria geral e dos sintomas positivos mas não com os sintomas negativos.<sup>[9]</sup> O alelo Ser parece estar associado a uma boa resposta ao tratamento mais estudos são necessários para confirmar esta conclusão.

#### **4.5.3 - Polimorfismos no recetor HTR<sub>3</sub>**

O gene HTR3 localiza-se no cromossoma 11q23.1 – q23.2. O recetor 5-HT<sub>3</sub> está localizado em várias áreas do cérebro como o hipocampo, córtex, amígdala núcleo accumbens e substância nigra. Este é um canal iónico excitatório envolvido na resposta do sistema nervoso central e periférico, considerado um segundo sistema de transdução de sinal. A ligação da serotonina ao recetor pode causar diretamente a abertura do canal. O canal iónico central é formado por um pentâmero de subunidades à volta do lúmen do canal. Este recetor tem várias subunidades tais como: 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>3B</sub>, 5-HT<sub>3C</sub>, 5-HT<sub>3D</sub>, 5-HT<sub>3E</sub>.<sup>[9]</sup>

Foi realizado um estudo para associar polimorfismo no recetor 5-HT<sub>3A</sub> (178-C/T e 1596-A/G) e 5-HT<sub>3B</sub> (repetição CA) com a resposta à clozapina em 266 doentes

esquizofrénicos de origem britânica. A clozapina é um potente antagonista do recetor 5-HT<sub>3</sub>. A análise das frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos 5-HTR<sub>3A</sub> não diferiram significativamente entre doentes que responderam à clozapina e doentes que não responderam. Em ambos os grupos de doentes verificou-se que o polimorfismo 178-C/T está em LD com 1596-A/G. A frequência do polimorfismo da repetição CA foi semelhante nos dois grupos de doentes que responderam ao tratamento e não. O polimorfismo 178 C/T localiza-se a montante do quadro de leitura do gene. Segundo este estudo é improvável que a resposta à clozapina esteja associada a polimorfismos nos recetores 5-HT<sub>3</sub>. Não devem ser descartados polimorfismos na região promotora e a sua associação com a resposta à clozapina (Gutiérrez et al., 2002).<sup>[135]</sup>

Segundo Anna Schuhmacher, o recetor 5-HTR<sub>3E</sub> e está associado à velocidade de resposta dos antipsicóticos, o recetor 5-HTR<sub>3A</sub> também apresenta esta associação apesar de fraca. Neste estudo foram avaliados 6 polimorfismos no gene HTR<sub>3A</sub>, HTR<sub>3B</sub>, HTR<sub>3C</sub>, HTR<sub>3D</sub>, e HTR<sub>3E</sub> com a resposta à risperidona ou haloperidol (figura 4.9). Entraram no estudo 70 doentes caucasianos em tratamento durante 4 semanas e os sintomas positivos, negativos e de psicopatologia geral foram avaliados pela escala PANSS. Os homozigotas G/G para o polimorfismo no gene 5-HTR<sub>3E</sub>

5-HT <sub>3</sub> subunit	rs number	Nucleotide exchange	Amino acid exchange
HTR <sub>3A</sub>	rs1062613	C178T	5'UTR
HTR <sub>3B</sub>	rs1176744	A453C	Tyr129Ser
HTR <sub>3C</sub>	rs6766410	C523A	Asn163Lys
HTR <sub>3C</sub>	rs6807362	G1248C	Gly405Ala
HTR <sub>3D</sub>	rs1000952	A380G	His52Arg
HTR <sub>3E</sub>	rs7627615	A450G	Thr86Ala

Figura 4.9 – Descrição das variantes nos Recetores 5-HT<sub>3</sub>.<sup>[136]</sup>

respondem mais rapidamente independentemente do medicamento. Para confirmar a conclusão anterior recorreu-se a uma segunda amostra de 144 doentes esquizofrénicos tratados com antipsicóticos atípicos na qual esta conclusão não pode ser replicada. Para o polimorfismo HTR<sub>3E</sub> homozigotas GG responderam mais rapidamente ao tratamento relativamente aos genótipos A/G ou A/A na semana 1, após 4 semanas esta diferença tinha desaparecido. Na segunda amostra não se replicou os resultados quanto ao gene 5-HTR<sub>3E</sub> mas verificou-se que os portadores do alelo T para o polimorfismo C178T do gene 5-HTR<sub>3A</sub> está associado a uma resposta mais rápida ao tratamento na primeira semana, após 4 semanas essa diferença desapareceu, esta conclusão não se verificou no primeiro grupo. Para testar a robustez do efeito do gene 5-HT<sub>3</sub> combinaram-se as duas amostras e repetiram-se as medições. Nesta segunda amostra os portadores do alelo T da variante 5-HT<sub>3A</sub> responderam mais rapidamente ao tratamento do que os homozigotas C/C na primeira e 4ª semana de tratamentos. O efeito do gene 5-HT<sub>3A</sub> nesta amostra global foi significativo, para o polimorfismo no gene 5-HT<sub>3E</sub>, também se verificou efeito na resposta ao tratamento, o

genótipo G/G responderam mais rapidamente na primeira semana, na quarta semana esta diferença desapareceu. O único estudo que tinha avaliado o gene HTR3 foi o de Gutiérrez et al, 2002, e não encontrou nenhuma associação é de notar que a escala para avaliar os sintomas foi a escala de avaliação global, e neste ultimo estudo foi a PNASS, para além disso no estudo de 2002 a avaliação foi medida 3 meses após o tratamento e neste último estudo foi medida na primeira e quarta semana de tratamento. Apresentam-se algumas limitações tais como: não se consegue determinar a interação a longo prazo uma vez que o estudo teve um curto periodo de avaliação, so se avaliou os resultados em relação à velocidade de resposta não ao resultado global (Schuhmacher et al., 2009). [136]

Foi realizado um estudo de associação entre polimorfismos nos genes HTR<sub>3A</sub>, HTR<sub>2A</sub> e HTR<sub>4</sub> e a resistência ao tratamento da esquizofrenia em 340 doentes japoneses. A dose de manutenção de antipsicóticos que os doentes receberam foi significativamente associado com o genótipo, pois os doentes com genótipo T/T para o polimorfismo rs1062613, do gene HTR<sub>3A</sub> receberam uma dose superior de antipsicóticos. De acordo com este estudo o recetor 5-HTR<sub>3A</sub> pode estar envolvido na resistência ao tratamento com antipsicóticos. (Ji et al., 2008) [137]

Renan P, desenvolveu um estudo para determinar o papel das variantes 5-HT<sub>3A</sub> e 5-HT<sub>3B</sub> na eficácia do tratamento à clozapina (durante 6 meses)

Variant	Allele		Nonresponder				Responder				Allelic P	Nonresponder			Responder			Genotype P
	1	2	1	2	1	2	11	12	22	11		12	22					
<b>HTR3A</b>																		
rs1176713	T	C	104	30	108	38	0.48	40	28	5	40	24	3	0.76				
rs2276302	A	G	97	37	89	57	0.04	29	31	13	33	31	3	0.04				
rs1062613	C	T	95	23	87	47	0.005	27	33	7	40	15	4	0.008				
rs1150226	C	T	126	8	125	21	0.02	54	17	2	59	8	0	0.07				
<b>HTR3B</b>																		
rs3782025	T	C	79	55	85	61	0.9	25	35	13	22	35	10	0.85				
rs2276307	A	G	101	33	119	27	0.21	51	17	5	38	25	4	0.19				
rs1176744	T	G	85	49	98	48	0.52	36	26	11	25	35	7	0.14				
rs3758987	A	G	94	40	109	37	0.4	42	25	6	31	32	4	0.26				

Figura 4.10 – Análise descritiva das variantes 5-HT<sub>3A</sub> e 5-HT<sub>3B</sub>. [138]

em 140 doentes esquizofrénicos resistentes ou intolerantes de origem caucasiana. Os polimorfismos rs2276302, rs1062613, rs1150226 do recetor 5-HT<sub>3A</sub> apresentaram uma associação significativa com a resposta à clozapina medida pela escala BPRS, mas após ajuste para variáveis apenas o alelo C do polimorfismo rs1062613 permaneceu com uma associação estatisticamente significativa com a resposta positiva ao tratamento. Os polimorfismos rs2276302 e rs1062613 mostraram uma associação significativa genotípicas (figura 4.10). Dois haplótipos compostos pelos polimorfismos rs2276302-rs1062613-rs1150226 com os alelos A-C-C foram também associados a uma melhor resposta da clozapina, enquanto o haplótipo G-T-T foi associado a uma pior resposta. Os polimorfismos rs3782025 e rs2276307 aparecem em forte LD (Souza, et al, 2010). [138]

#### **4.5.4 -Polimorfismos no recetor HTR<sub>5</sub>**

Como o recetor 5-HT<sub>5</sub> também é alvo de antipsicóticos colocou-se a hipótese de polimorfismos neste gene, estarem envolvidos na suscetibilidade há doença bem como influenciar a resposta ao tratamento, mas poucos estudos se têm dedicado a essa associação. De acordo com, de Birkett JT et al, os polimorfismos -19G/C; 12A/T no gene HTR<sub>5A</sub> não estão associados com a resposta terapêutica à clozapina. Este estudo foi realizado em 269 doentes esquizofrênicos caucasianos dos quais 178 responderam ao tratamento e 91 não responderam. Contudo o alelo G do polimorfismo 19G/C mostrou ser um efeito protetor para a esquizofrenia ( Birkett JT et al 2000). <sup>[139]</sup>

#### **4.5.5-Polimorfismos no recetor HTR<sub>6</sub>**

O recetor 5-HT<sub>6</sub> localiza-se no cromossoma 1p36, antagonistas específicos deste recetor produzem uma resposta favorável nos sintomas positivos da esquizofrenia. A clozapina liga-se com elevada afinidade ao recetor HTR<sub>6</sub>, assim sendo houve a necessidade de estudar a associação entre o polimorfismo C267T localizado no 3º exão do gene HTR<sub>6</sub> com a resposta terapêutica a este fármaco, em 99 doentes Chineses resistentes ao tratamento. Este polimorfismo não altera a sequência de aminoácidos no recetor. Este estudo de Yu YWY, et al 2001, demonstra uma associação modesta, mas significativa entre o polimorfismo C267T e a resposta ao tratamento. Os doentes com genótipo T/T tiveram melhor resposta ao tratamento do que os portadores do alelo C (escala BPRS). Embora haja necessidade de replicação destes resultados, este estudo sugere que o recetor 5-HT<sub>6</sub> está envolvido na resposta à clozapina. <sup>[9]</sup>

Com o objetivo de verificar a associação entre polimorfismos no gene HTR<sub>1A</sub>, HTR<sub>6</sub>, HTR<sub>7</sub> e a resposta à clozapina foi desenvolvido um estudo em 185 doentes esquizofrênicos da América do Norte (caucasianos, afro-americanos e asiáticos). Não se verificou nenhuma associação entre o polimorfismo C267T do HTR<sub>6</sub> e a resposta à clozapina. O polimorfismo Pro16Leu, (C→T) no gene HTR<sub>1</sub> causa a substituição de uma prolina por uma leucina na posição 16 foi identificado numa amostra da população japonesa, este polimorfismo não foi possível estudar nesta amostra uma vez que todos os doentes eram homozigotas pro/pro. Relativamente ao polimorfismo pro279leu do gene HTR<sub>7</sub>, houve apenas um doente caucasiano do sexo masculino heterozigótico com este polimorfismo, este doente teve características clínicas semelhantes aos restantes doentes. A discrepância de resultados entre este estudo e o anterior relativamente ao polimorfismo HTR<sub>6</sub>, pode dever-se a diferenças na metodologia, nomeadamente aos métodos estáticos usados, o estudo anterior usou o método

ANOVA, este estudo usou o método qui quadrado. O resultado deste estudo também pode ser um falso negativo devido à heterogeneidade da amostra produzindo um erro tipo 2. O polimorfismo pro16Leu pode estar presente só na população asiática e pode estar envolvido na resposta à clozapina nesta população (Masellis et al., 2001).<sup>[140]</sup>

O polimorfismo C267T foi associado com a resposta à risperidona num estudo com ajustamento para fatores de confundimento não genéticos. A risperidona é um antipsicótico com elevada afinidade para o recetor 5-HT<sub>6</sub> e 5-HT<sub>7</sub>. Este estudo investigou a associação do polimorfismo C267T do gene HTR<sub>6</sub> e o polimorfismo Pro279Leu, Thr92Lis no gene HTR<sub>7</sub> em 123 doentes chineses com esquizofrenia aguda. Os doentes com genótipo T/T do polimorfismo C267T apresentaram sintomas positivos menos graves, e melhoria superior na sintomatologia geral comparativamente com os doentes heterozigóticos, mas este polimorfismo não teve influência nos sintomas negativos (escala PANSS). Os dois polimorfismos no gene HTR<sub>7</sub> não foram encontrados nesta amostra. O polimorfismo no gene HTR<sub>6</sub> pode afetar a resposta à clozapina nos sintomas positivos e psicopatologia geral (disfunção cognitiva, ansiedade e depressão). Fatores não genético como a dose superior, sexo masculino e menor número de hospitalizações também foi associado a uma melhor resposta ao tratamento. O polimorfismo C267T pode estar envolvido na estabilidade do mRNA. A frequência dos dois polimorfismos no gene HTR<sub>7</sub> é baixa em ocidentais (Lane, et al 2004).<sup>[141]</sup>

Como já tinha sido referido anteriormente no estudo de Ikeda et al, 2008, o polimorfismo C267T não foi associado com a resposta à risperidona em 131 doentes japoneses. (Ikeda et al, 2008)<sup>[97]</sup> Não ficou claro se o polimorfismo C267T é um biomarcador da resposta a antipsicóticos apenas na população chinesa, havendo também algumas dúvidas sobre as consequências funcionais deste polimorfismo, pelo que são necessários mais estudos para esclarecer estas questões.<sup>[41]</sup>

#### **4.5.6-Polimorfismos no recetor HTR<sub>7</sub>**

O gene HTR<sub>7</sub> está localizado no cromossoma 10q 21-24. No polimorfismo (c→T) há a substituição do aminoácido prolina por uma leucina na posição 279 ou seja no terceiro loop intracelular do recetor.<sup>[41]</sup>

Como mencionado anteriormente, o estudo de Masellis et al, 2001 tinha como objetivo estudar a associação entre polimorfismos no recetor HTR<sub>7</sub> e a resposta terapêutica à clozapina em 185 doentes norte-americanos. A amostra apenas tinha um doente caucasiano do sexo

masculino heterozigótico pro279leu do gene HTR<sub>7</sub>, o que não permitiu retirar conclusões, apenas observou-se que este doente teve características clinicas semelhantes aos restantes. [140]

Foram genotipados 10 polimorfismos no gene HTR<sub>7</sub>, dos quais 6 (rs11186339, rs12412496, rs3832648, rs1418213, rs3740046, rs1045949) foi estudada a sua associação com a resposta terapêutica em 126 doentes esquizofrênicos chineses em monoterapia com risperidona. Para os polimorfismos Pro279Leu, A1233G, rs12762898 e rs11549489 havia poucos doentes heterozigóticos daí que estes polimorfismos tivessem sido excluídos do estudo. Não se verificou nenhuma associação entre os 6 polimorfismos estudados e a eficácia do tratamento com risperidona (recorrendo à escala BPRS). Também foram comparadas as frequências alélicas, genóticas e haplótipos entre doentes que respondiam ao tratamento e não, se também não se encontrou nenhuma associação. O efeito de polimorfismo no gene HTR<sub>7</sub> e a resposta terapêutica à risperidona é fraca ou ausente para doentes esquizofrênicos chineses. A resposta terapêutica é controlada por diversos genes envolvidos no metabolismo, e transporte, provavelmente a contribuição de um único gene é pequena mas a interação de polimorfismos em vários genes pode alterar drasticamente a resposta ao fármaco. Será útil em estudos futuros verificar a interação de vários polimorfismos na resposta à risperidona, e recorrer a amostras maiores (Wei et al., 2009). [142]

#### 4.5.7-Polimorfismos no recetor HTR1

O gene HTR1 encontra-se no cromossoma 5q e codifica para o recetor 5-HT<sub>1A</sub> que está envolvido na modulação de sintomas negativos, disfunções cognitivas e afetivas da esquizofrenia.

Gavin et al, desenvolveu um estudo de associação entre o polimorfismo 1019C/G e a resposta terapêutica em 73 doentes caucasianos (espanhóis) no primeiro episódio de esquizofrenia. O polimorfismo 1019C/G na região promotora tem mostrado efeitos sobre a expressão do recetor. A resposta terapêutica foi determinada recorrendo à escala PANSS após 3 meses de tratamento com vários antipsicóticos (olanzapina, risperidona, amisulprida, quetiapina, haloperidol, ziprasidona). Este polimorfismo foi associado com a resposta ao tratamento mas apenas para sintomas depressivos e negativos mas não para sintomas

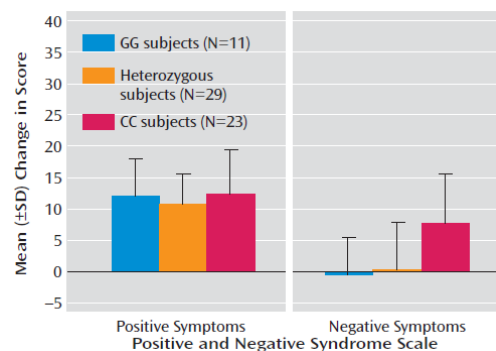


Figura 4.11 – Influencia do polimorfismo 1019C/G nos sintomas positivos e negativos. [143]

positivos. A presença do alelo G foi associada a ausência de melhoria dos sintomas negativos, mas os doentes homozigotas C/C mostraram melhorias substanciais dos sintomas negativos (figura 4.11). O alelo G foi associado a um pobre resposta ao tratamento, pensa-se que pode ocorrer a perda de controlo da expressão genética por fatores de transcrição inibitórios, resultando no aumento da expressão do 5-HT<sub>1A</sub>. Estes resultados sugerem que a expressão do gene 5-HT<sub>1A</sub> está associada à resposta aos antipsicóticos (Reynolds et al., 2006).<sup>[143]</sup>

Wang L et al 2008, estudou a associação entre os polimorfismos 1019 C/G no gene HTR<sub>1A</sub> (rs6295), C825T do gene GBN3 (rs5443), com a resposta terapêutica, em 130 doentes asiáticos em tratamento com risperidona durante 8 semanas. A avaliação dos sintomas recorreu à escala PANSS. Apenas o polimorfismo no gene HTR<sub>1A</sub> foi associado com a resposta ao tratamento, os doentes homozigotas C/C apresentaram uma melhoria superior dos sintomas negativos, em comparação com os doentes com genótipo C/G e G/G.<sup>[5]</sup> Como citado anteriormente Ikeda et al, 2008, no seu estudo verificou a associação entre o polimorfismo 1019 C/G do gene HTR<sub>1A</sub> e o polimorfismo 861G/C do gene HTR<sub>1B</sub> com a resposta à risperidona em 131 doentes japoneses. Nenhum dos dois polimorfismos foi significativamente associado com a resposta terapêutica.<sup>[97]</sup>

Para avaliar o impacto funcional do polimorfismo 1019 C/G na resposta à risperidona ou haloperidol, foi realizado um estudo em 78 doentes esquizofrénicos de origem caucasiana (alemã). Após 4 semanas de tratamento foram avaliados os sintomas negativos. Os portadores do alelo C mostraram uma melhoria superior dos sintomas negativos após tratamento com risperidona. Este efeito foi confirmado numa segunda amostra de 130 doentes esquizofrénicos a serem tratados com vários antipsicóticos atípicos. Para os doentes tratados com haloperidol não se verificou associação entre o polimorfismo e a resposta terapêutica. 7 A 12 % da melhoria dos sintomas negativos foi atribuível unicamente ao polimorfismo do gene HTR<sub>1A</sub> após 4 semanas de tratamento. A possibilidade do efeito observado ser um efeito a curto prazo representa uma limitação deste estudo (Mössner et al., 2009).<sup>[144]</sup>

Foi realizado um estudo com o objetivo de estudar a associação de 42 polimorfismos nos genes ABCB1, ABCB4, TAP2, CLOCK, CPLX1, CPLX2, SYN2, NRG1, 5HTR1A e GPRIN2 e a resposta antipsicóticos. O estudo incluiu 221 doentes esquizofrénicos e 170 controlos, todos de origem coreana. Os sintomas foram avaliados pela escala PANSS. O polimorfismo rs10042486 no gene HTR<sub>1A</sub> foi associado com a melhoria dos sintomas positivos e negativos da doença, um vez que os doentes homozigóticos T/T apresentaram uma melhoria superior aos doentes com genótipo C/C e T/C. Não se observou associação significativa entre os restantes polimorfismos e a resposta terapêutica. O uso de diversos

antipsicóticos com diferentes mecanismos limita a interpretação dos resultados. Mas a decisão de incluir doentes a serem tratados com vários fármacos foi uma tentativa de aproximar este estudo do mundo real. Neste estudo também não foi controlada a heterogeneidade étnica da população apesar de serem todos os doentes serem coreanos. É, assim, um resultado preliminar de associação entre o polimorfismo no rs10042486 no promotor HTR<sub>1A</sub> e a resposta terapêutica a antipsicóticos (Crisafulli et al., 2012).<sup>[145]</sup>

#### 4.6-Polimorfismos no sistema serotoninérgico e aparecimento de efeitos adversos

Num estudo já citado anteriormente, que analisou a associação entre polimorfismos no gene CYP1A2 e a resposta à olanzapina também se estudou 2 polimorfismo do sistema serotoninérgico e o aparecimento de efeitos adversos em 124 doentes esquizofrénicos caucasianos tratados com olanzapina durante 4 semanas. Os doentes com o genótipo A/A para o polimorfismo G/A no intrão 2 do gene HT<sub>2A</sub>

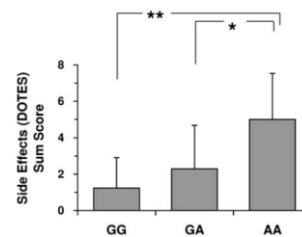


Figura 4.12 – efeitos adversos observados após tratamento com olanzapina em função do genótipo para o polimorfismo rs7997012.<sup>[75]</sup>

(rs7997012) apresentaram efeitos adversos mais pronunciados em comparação com os portadores do genótipo G/A ou G/G (Figura 4.12). Houve doentes que estavam a fazer mirtazapina simultaneamente e verificou-se que os doentes que não estavam a tomar os 2 fármacos apresentaram mais efeitos adversos, este efeito pode ser explicado pelo fato da mirtazapina também bloquear o recetor 5-HT<sub>2</sub>. O ganho de peso foi significativamente menor para os portadores do alelo T do polimorfismo C759 T no gene HTR<sub>2C</sub>, os homozigotas para o alelo C ou heterozigotas apresentaram um risco muito superior para o ganho. Este estudo para além de não ter recorrido a placebo, só avaliou os doentes durante 4 semanas o que podem ser algumas limitações (Laika, et al, 2010).<sup>[75]</sup>

##### 4.6.1-Associação entre o aparecimento de discinesia tardia e recetor 5-HT

Realizou-se um estudo de associação entre o polimorfismo T102C do gene 5HT<sub>2A</sub> e o aparecimento de TD após tratamento com clozapina em 221 doentes esquizofrénicos e 91 controlos de origem chinesa. No grupo de doentes que não desenvolveu TD verificou-se um excesso do genótipo T/T. Este estudo conclui que o polimorfismo T102C ou outro que esteja em LD, é responsável pela etiologia da TD (Tan, et al, 2001).<sup>[146]</sup>

Como referido anteriormente Segman et al. 2003, investigou a associação entre o aparecimento de discinesia tardia com polimorfismos no gene HTR<sub>6</sub>, no entanto não se

verificou associação significativa. Este estudo realizou em 59 doentes com TD e 63 sem TD de origem Ashkenazi e não Ashkenazi.<sup>[114]</sup>

Um estudo de associação entre os polimorfismos T102C, His452Tyr4 e A-1438G no recetor 5-HT<sub>2A</sub> com o aparecimento de TD foi realizado numa população de origem Ashkenazi e não-Ashkenazi. Os doentes foram submetidos ao tratamento com clorpromazina durante 3 meses e a avaliação da TD recorreu à escala AIMS e PANSS. Os polimorfismos T102C e o A-1438G estão em LD. Verificou-se um excesso do alelo 102C e 1438G nos doentes com TD em relação aos doentes sem TD. Os genótipos 102C/C e 1438G/G foram significativamente associados com o aparecimento de TD e maior incapacidade. Para polimorfismo His452Tyr não se verificou qualquer associação com TD. O gene 5-HT<sub>2A</sub> é suscetível de desencadear TD, em conjunto com outros genes de pequeno efeito por exemplo DRD3 (Segman et al., 2001).<sup>[147]</sup>

Segundo Lattuada et al 2004, o genótipo C/C do polimorfismo T102C foi associado ao maior aparecimento de TD. Este estudo foi realizado em 84 doentes esquizofrénicos de origem caucasiana, a TD foi determinada no início do estudo e após 3 anos. Investigou-se também o gene DRD2, DRD3, DRD4. Para além do genótipo C/C do polimorfismo T102C, o alelo curto do gene DRD4 também foi associado ao aparecimento de TD.<sup>[41]</sup>

Lerer B et al, 2005 realizou uma meta-análise para avaliar a contribuição do gene 5-HT<sub>2A</sub> no aparecimento de TD. Este estudo baseou-se em 6 amostras estudadas por 5 centros de pesquisa, composta por 635 doentes com esquizofrenia. Foi avaliada o polimorfismo T102C e His452Tyr e o aparecimento de TD. Verificou-se uma associação entre o alelo 102C e o aparecimento de TD em idosos o mesmo não se verificou para jovens, mas o polimorfismo His452Tyr não foi associado com o aparecimento de TD. Esta meta-análise concluiu que a variabilidade no gene 5-HT<sub>2A</sub> contribui para o aparecimento de TD principalmente em idosos. Este polimorfismo em conjunto com outros pode ser importante para prever o aparecimento de TD em doentes tratados com antipsicóticos.<sup>[41]</sup> Wilffert B et al, 2009, investigou a associação entre o aparecimento de TD e polimorfismos no recetor DRD3 (Ser9Gly), HTR<sub>2A</sub> (T102C e G1438A) e HTR<sub>2C</sub> (Cys23Ser) em 126 doentes esquizofrénicos de origem africana-caribenho em tratamento com antipsicóticos. Portadores do alelo Ser para o gene DRD3 e do alelo 1438A para o gene HTR<sub>2C</sub> foram associados aparecimento de TD. Segundo este estudo os polimorfismo no gene HTR<sub>2C</sub> e DRD3 aumentam a suscetibilidade para o aparecimento de TD após tratamento com antipsicóticos.<sup>[41]</sup>

Associação entre polimorfismos no gene 5-HT<sub>2C</sub> (G1438A) e a suscetibilidade para o aparecimento de discinesia orofacio-lingual (TDOF) e discinesia do tronco-membro (TDIT)

foi avaliada na população russa. Para além deste gene foram também investigados polimorfismos no gene DRD3 (Ser9Gly) e HTR<sub>2A</sub> (Cys23Ser). A amostra era constituída por 146 doentes esquizofrénicos. A TDIT foi associada com o polimorfismo Ser9Gly e Cys23ser, o mesmo não se verificou com o TDOF. O polimorfismo G1438A não foi associado com estes dois sub-síndromes de TD (AIMS). O alelo 9Gly parece estar associado a uma maior predisposição para TDIT, e o alelo 23Ser é protetor. Este estudo distingue a TD em TDIT que consiste em movimentos do tronco e do membro, e TDOF que envolve movimentos da boca e da face. Como já mencionado Basile et al, 1999, associou os portadores do alelo Gly como tendo maior risco de TD num grupo constituído por caucasianos, afro-americanos e asiáticos. Basile et al 2003 também não associou o aparecimento de TD com o polimorfismo G1438A em 109 doentes caucasianos. De acordo com os vários estudos incluídos no quadro 4.15 verifica-se algumas diferenças nas causas genéticas do aparecimento de TD de acordo com a etnia da população. Primeiro, o polimorfismo Ser9Gly está associado com o aparecimento de TDOF nos judeus (o alelo Gly predispõe para o aparecimento de TDOF), mas não na população caucasiana-eslavo, africana – caribenho e chineses. Segundo, em nenhum dos estudos há evidências associação entre o polimorfismo G1438A e o aparecimento de TDOF. Terceiro, o polimorfismo Cys23Ser está associado ao aparecimento de TDOF em judeus e em africanos – caribenhos (o alelo 23Ser protege do aparecimento de TDOF em africanos mas aumenta a suscetibilidade em judeus) e não há associação em caucasianos- eslavo. Estes resultados parecem contraditórios, podem estar sujeitos a erros tipo I e II, mas pode também ser explicado pelo fenómeno de epistasia em relação a outros polimorfismos ou podem ser explicados pelo simples facto de haver polimorfismos em LD aparecer em determinadas populações. Quarto, caucasianos-eslavo e africanos-caribenho apresentam associação entre TDIT e o polimorfismo Ser9Gly, mas a associação é na direção oposta o alelo 9Gly está associado a um aumento da suscetibilidade nos caucasianos-eslavo e protege nos africanos-caribenhos. Quinto, africanos-caribenhos e judeus apresentaram associação entre o aparecimento de TDIT e o polimorfismo G1438A, nos africanos o alelo A aumenta a suscetibilidade, nos judeus é o alelo G a aumentar a suscetibilidade. Como estes três polimorfismos variam entre grupos étnicos é provável que sejam não funcionais, e que outros podem conferir suscetibilidade para TD. Conclui-se que nenhum destes polimorfismos podem prever clinicamente o aparecimento de TDOF e TDIT, mas o Ser9Gly e o Cys23Ser podem afetar a variabilidade fenotípica de TDIT (Al Hadithy et al., 2009).<sup>[148]</sup>

Quadro 4.15 - Estudos de associação entre o aparecimento de TD polimorfismos nos genes DRD3, HTR<sub>2</sub>.

Ethnicity	Reference	TD-assessment	Ser9Gly (DRD3)	-1438G>A (HTR2A)	Cys23Ser (HTR2C)
<i>Orofaciolingual dyskinesia (AIMS items 1-4)</i>					
Slavonic Caucasians	This report	Categorical (any item ≥2 points)	NS	NS	NS
		Severity (continuous)	NS	NS	NS
African-Caribbeans	Recalculation of Willfert et al. (in press)	Categorical (any item ≥2 points)	NS	NS	NS
		Severity (continuous)	NS	NS	Possible association (23Ser-allele protective)
Jewish	Segman et al. (1999, 2000, and 2001)	Severity (continuous)	Possible association (9Gly-allele predisposing)	NS	Possible association (23Ser-allele predisposing)
Chinese	Liou et al. (2004)	Severity (continuous)	NS	-	-
<i>Limbruncal dyskinesia (AIMS items 5-7)</i>					
Slavonic Caucasians	This report	Categorical (any item ≥2 points)	NS	NS	NS
		Severity (continuous)	Possible association (9Gly-allele predisposing)	NS	Possible association (23Ser-allele protective)
African-Caribbeans	Recalculation of Willfert et al. (in press)	Categorical (any item ≥2 points)	NS	NS	NS
		Severity (continuous)	Possible association (9Gly-allele protective)	Possible association (-H38A-allele predisposing)	NS
Jewish <sup>a</sup>	Segman et al. (1999, 2000, and 2001)	Severity (continuous)	-	Possible association (-H38g-allele predisposing)	NS
Chinese	Liou et al. (2004)	Severity (continuous)	NS	-	-

Um dos efeitos adversos do tratamento com antipsicóticos é o aumento da gordura corporal, associado a uma maior morbidade e baixa adesão ao tratamento. O ganho de peso leva a complicações como hipertensão, doença coronária, diabetes e acidentes vasculares cerebrais. Reynolds et al 2002, realizou um estudo de associação entre 2 polimorfismos no gene HTR<sub>2C</sub> e o aumento de peso corporal como consequência do tratamento com antipsicóticos. Os polimorfismos estudados foram C759T (no promotor do gene 5-HT<sub>2C</sub> onde se ligam fatores de transcrição; rs3813929) e outro na região reguladora do gene 5-HT<sub>2C</sub>. O estudo foi realizado em 123 doentes esquizofrênicos chineses no primeiro episódio da doença tratados com vários antipsicóticos, o ganho de peso foi verificado após 10 semanas de tratamento. Concluiu-se que os portadores do alelo 759T apresentaram menor ganho de peso, os doentes sem este alelo estavam mais propensos ao aumento de peso. O ganho do peso após tratamento antipsicótico é dependente de vários fatores não incluídos neste estudo tais como alimentação e exercício físico (Reynolds, G.P et al, 2002).<sup>[149]</sup>

Miller et al, verificou-se a associação entre o polimorfismo C759T e a alteração de IMC (índice de massa corporal) após tratamento de 6 meses com clozapina, este estudo realizou-se em 41 doentes esquizofrênicos resistentes ao tratamento de origem caucasiana. A presença do alelo T foi superior no grupo de doentes que apresentavam menos de 7% no aumento de IMC, ou seja o grupo de doentes em que se considerou que não apresentaram um aumento de peso significativo. Este estudo indica que o alelo T pode ter uma função protetora para o ganho de peso após tratamento com clozapina. Outras investigações estudaram essa associação (figura 4.13), 2 deles também verificaram associação entre o polimorfismo C759T e o aumento de IMC após tratamento com outros antipsicóticos (Zhang et al, Reynolds GP e Ellingrod). Zhang et al 2002, realizou um estudo para determinar a associação entre o polimorfismo C759T e o aumento de peso após tratamento antipsicótico em 117 doentes

chineses esquizofrénicos no primeiro episódio da doença. Os portadores do alelo C apresentaram 5 a 6 vezes mais probabilidade de desenvolver aumento de peso após terapia com clorpromazina e risperidona. O alelo 759T pode ser um fator protetor para ganho de peso em doentes chineses a receber tratamento com antipsicóticos atípicos. De acordo com Reynolds GP et al 2003, os portadores do alelo 759T, mostraram menor ganho de peso após tratamento com clozapina do que os doentes sem este alelo. O estudo foi realizado em 32 doentes chineses no primeiro episódio da doença. A determinação do peso foi realizada após 6 semanas de tratamento com clozapina. Este efeito foi significativamente mais forte em doentes do sexo masculino do que em doentes do sexo feminino. Ellingrod et al 2004, também verificou que doentes portadores do alelo T tinham menor incidência de ganho de peso após tratamento com olanzapina do que os portadores do alelo C. Este estudo realizou-se em 42 doentes esquizofrénicos caucasianos-poloneses a serem tratados com uma dose de olanzapina de 7,5-20 mg /dia durante 6 semanas. O alelo T foi mais frequente em doentes que não ganharam mais de 10% do seu peso inicial. Dois outros estudos não encontraram associação entre o polimorfismo C759T e o aumento de IMC após tratamento com clozapina (Tsai et al 2002 e Basille et al, 2002). Tsai et al 2002, estudou o polimorfismo C759T e o C68G ambos no gene 5-HT<sub>2C</sub> em 80 doentes chineses a serem tratados com clozapina durante 4 meses. A associação para o polimorfismo C68G não foi possível estabelecer porque apenas um doente tinha o alelo C. Não foi verificada nenhuma associação entre o aumento de IMC e o polimorfismo c759T. Basile et al 2002 realizou o seu estudo em 80 doentes esquizofrénicos a serem tratados com clozapina. Tal como em estudos anteriores foi considerado ganho de peso, um aumento de 7% do peso inicial. Não se verificou associação entre o polimorfismo e aumento peso induzido pelo tratamento. Mas verificou-se que homens homozigóticos do alelo T apresentaram mais ganho de peso que homens homozigóticos do alelo C, homens negros também apresentaram mais ganho de peso que homens brancos. As frequências de genótipo não diferiram nas duas populações o que exclui o viés de estratificação. Este estudo mostrou uma tendência oposta ao estudo de e Reynolds GP mas não significativa, uma vez que homens homozigotas para o alelo T apresentaram mais ganho de peso. A discrepância de resultados pode ser devido a falsos positivos, falsos negativos, diferenças no antipsicótico usado e heterogeneidade étnica. Podem também estar aqui presentes diferenças no fenótipo observado uma vez que nestes estudos havia doentes que estavam no primeiro episódio e doentes que já tomavam o medicamento há mais tempo. O tempo de estudo também foi diferente nas diversas investigações. Estudar os doentes no primeiro episódio da doença reduz o efeito de confundimento do pré-tratamento com outra medicação antipsicótica. É possível que os

doentes resistentes ao tratamento tenham experimentado ganho de peso com o tratamento anterior e no momento do estudo estejam menos suscetíveis de experimentar ganho de peso. A clozapina é conhecida por causar aumento de peso até 12 meses, este estudo acompanhou os doentes durante 6 meses, mas os restantes foram acompanhados durante menos tempo o que pode provocar diferenças nos resultados observados. O pequeno tamanho da amostra também é uma limitação do estudo. Neste estudo os homens sem o alelo T tendem a ganhar mais peso do que as mulheres. Fatores como a dieta e exercício físico necessitam de serem tidos em contas em estudos futuros. <sup>[150]</sup>

Author [year]	Drug	N	Duration	Ethnicity	Results
Reynolds et al. [2002]	Cpz, Ris	123 1st episode	6, 10 weeks	Chinese Hans	T allele associated with significantly lower increase in BMI (kg/m <sup>2</sup> ) in males
Tsai et al. [2002]	Cloz	80 TR	4 months	Chinese Hans	No association between weight gain (kg/m <sup>2</sup> ) and polymorphism
Basile et al. [2002]	Cloz	73 TR	6 weeks	Caucasian, African-American	T allele associated with more weight gain (kg) in males
Reynolds et al. [2003]	Cloz	32 1st episode	6 weeks	Chinese Hans	T allele associated with less weight gain (kg/m <sup>2</sup> ) in males
Ellingrod et al. [2004]	Olz	42 ME	6 weeks	Caucasian	T allele associated with significantly less weight gain

Cpz, chlorpromazine; Ris, risperidone; Cloz, clozapine; Olz, olanzapine; 1st episode, first episode subjects; TR, treatment-refractory subjects; ME, multiple-episode subjects.

Figura 4.13 - Estudos sobre o polimorfismo C759T e o aumento de peso. <sup>[150]</sup>

Foi realizada uma meta-análise realizada por De Luca V et al, 2007, para estabelecer a associação entre o polimorfismo C756T e o ganho de peso como consequência do tratamento com antipsicóticos. A meta-análise realizou-se a partir de 8 estudo que incluiu 588 doentes. Verificou-se uma associação entre o alelo C e o aumento de peso, o alelo T foi considerado alelo protetor para o aumento de peso. O alelo C é mais comum, enquanto o alelo T é mais raro, aparece com uma frequência de 3,3 em africanos e 33,3 em asiáticos. <sup>[41]</sup>

BR Godlewska, desenvolveu um estudo para investigar a associação entre o aumento de peso após tratamento com olanzapina e o polimorfismo C759T, G697C (rs518147) no gene HTR<sub>2C</sub>. Este estudo desenvolveu-se em 107 doentes esquizofrénicos dos quais 36 estavam no primeiro episódio da doença. O alelo 759T e o 697C apresentaram um efeito protetor para o aumento de peso. Foi considerado aumento de peso em mais de 10% do IMC inicial. O polimorfismo C759T está em LD com G997A. O alelo 759T parece ter uma expressão genética superior, o alelo 997A está associada a menor expressão. Os mecanismos de alteração de atividade no promotor são desconhecidos, mas algumas hipóteses são levantadas como por exemplo o desaparecimento do sítio de ligação dos fatores de transcrição, outra pode ser a diminuição da afinidade para a ligação dos fatores de transcrição. Há estudos que apoiam esta conclusão é o caso de Templeman et al 2005, e Ryu et al 2007. Segundo os estudos de Ryu et al, 2007 o alelo T é um alelo protetor em relação ao ganho de peso, este

estudo foi realizado em 84 doentes coreanos a serem tratados com vários antipsicóticos durante 4 semanas. Templeman et al 2005, também associou o alelo T a um efeito protetor do aumento de peso num estudo em 73 doentes caucasianos (Espanhóis) no primeiro episódio da doença após 9 meses de tratamento com olanzapina. Outros estudos não conseguiram replicar o efeito protetor do alelo T (Theisen et al, 2004 e Park et al 2008). Theisen et al 2004, não verificou o envolvimento do polimorfismo C759T no ganho de peso induzido após 12 semanas de tratamento com clozapina em 97 alemães. Park et al 2008, também não encontrou associação entre o polimorfismo e o aumento de peso associado ao tratamento com olanzapina durante 3 meses em 79 doentes esquizofrénicos coreanos. O número de doentes incluídos no estudo é demasiado pequeno para chegar a conclusões definitivas, mas o fator protetor do alelo 697C parece mais forte em doentes no primeiro episódio. Neste estudo não foram analisadas variantes como a ingestão de calorias, ou exercício praticado. Conclui-se que o polimorfismo G697C tem uma associação mais forte com ganho de peso que o C759T (Godlewska et al., 2009).<sup>[151]</sup>

Nenhuma associação foi verificada entre o polimorfismo C759T e o aumento de peso após o tratamento com iloperidone (novo antipsicótico atípico). Este estudo desenvolveu-se em 392 doentes tratados durante 6 meses. O tratamento foi associado a um aumento do peso moderado a curto prazo que em seguida estabilizou ou diminuiu ligeiramente. Não foi observada nenhuma associação entre o aumento do peso com o polimorfismo nem a curto prazo nem após 203 dias. É possível que a alteração de peso observada seja demasiado baixa para se conseguir associar com o polimorfismo ou variação de peso observada com este antipsicótico pode seguir outro mecanismo distinto da clozapina e olanzapina. (Thompson et al, 2010)<sup>[152]</sup>

Num outro estudo verificou-se que o alelo 759T está associado a um aumento do perímetro da cintura, glicemia em jejum e nível de triglicéridos, realizado em 101 doentes do sexo feminino após 3 meses de tratamento com olanzapina e risperidona. Conclui-se que existe associação entre o polimorfismo e intolerância à glucose ou aumento de triglicéridos induzida por antipsicóticos atípicos. Os portadores do alelo C tiveram menor probabilidade de desenvolver obesidade abdominal, intolerância à glucose e hiperlipidemia. Este polimorfismo pode também estar em LD com outro que seja o verdadeiro responsável pelo aumento de peso e síndrome metabólico. Mais estudos são necessários para clarificar o efeito deste polimorfismo no aumento de peso induzido pelos antipsicóticos (Kuzman et al., 2011).<sup>[153]</sup>

## 5-Variantes nos transportadores

### 5.1-Polimorfismos no transportador da dopamina e a eficácia terapêutica

O transportador da dopamina (DAT) também conhecido por SLC 6A3 está envolvido na recaptação da dopamina no terminal pré-sináptico e tem um papel fundamental na regulação da neurotransmissão. O gene que codifica DAT localiza-se no cromossoma 5p15.3, o polimorfismo mais estudado é o VNTR (numero variável de repetições) de 40 pb localizado na região 3' do gene. As variantes mais comuns têm 9 e 10 repetições, (alelo 9 e 10) mas também aparecem com 3, 5,7,8,11 repetições. <sup>[154]</sup>

Num estudo já abordado neste trabalho de Szekeres et al 2004, investigou a associação entre um polimorfismo no transportador da dopamina e a resposta terapêutica a antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina, risperidona e clozapina) em 75 doentes Caucasianos. O polimorfismo investigado neste estudo foi o VNTR com 9 e 10 repetições. Não se verificou associação entre este polimorfismo e a resposta terapêutica, incluindo os sintomas extrapiramidais. <sup>[102]</sup>

Pae et al, também não encontrou nenhuma associação entre o polimorfismo alelo 9 e 10 do polimorfismo VNTR e a resposta à risperidona em 142 doentes esquizofrênicos coreanos. Este estudo sugere que não existe influência deste polimorfismo na resposta ao tratamento, mas mais investigações devem ser realizadas com um maior número de doentes. Esta observação para além de estar de acordo com o estudo anterior também replica as observações de Kim et al, 2005 e Zhang et al, 2007. Zhang et al, 2007, realizou o estudo em 130 doentes esquizofrênicos chineses, e incluiu 2 SNP na região 5', 2 no intrão 1 e dois na região 3' em que um deles era o VNTR. No estudo de Zhang, a resposta terapêutica foi determinada após 8 semanas de tratamento, também não verificou associação entre os polimorfismos e o aparecimento de efeitos extrapiramidais. Kim et al 2005, também verificou que a taxa de resposta ao tratamento com risperidona ou haloperidol não diferiram em função do polimorfismo VNTR (alelo 10) para DAT. O estudo de Kim, foi realizado em 42 doentes com delírio. Os doentes incluídos neste estudo não estavam no primeiro episódio da doença e o tratamento anterior com antipsicóticos pode ter influenciado a resposta à risperidona. O tamanho da amostra também é pequeno, caso a associação seja fraca pode não ter sido detetada (Pae, et al, 2010). <sup>[154]</sup>

Xu et al, associou o polimorfismo VNTR com a resposta à clorpromazina e clozapina em 320 doentes esquizofrênicos chineses. Foram analisados 6 polimorfismos rs2652511 (T-844C) e rs2975226 (T-71A) na região reguladora 5', rs2963238 (A1491C) no intrão 1, a 30-

bp VNTR no intrão 8, rs27072 e o VNTR na região 3'. O polimorfismo rs2975226 mostrou ser um marcador para a resposta à clozapina uma vez que os portadores do alelo T tiveram uma melhor resposta ao tratamento. A frequência do haplótipo T-T-A, construído pelo polimorfismo T844C, T71A e A1491C foi superior nos doentes que responderam ao tratamento. Não se verificou associação entre estes polimorfismos e o aparecimento de efeitos extrapiramidais. Estes resultados indicam que o transportador da dopamina pode desempenhar um papel importante na resposta à clozapina. O efeito dos recetores da serotonina e da dopamina podem ser fatores de confundimento na avaliação da função preditiva do DAT. Para diminuir os fatores de confundimento os doentes escolhidos para o estudo estavam no primeiro episódio da doença. Investigações futuras devem ser realizadas em amostras maiores de outras populações, há que ter em conta que diferentes antipsicóticos provocam diferentes efeitos extrapiramidais. A determinação do efeito, em estudos de curta duração, é mais provável de ser afetada por fatores de confundimento como tolerância do fármaco e efeitos adversos (Xu et al., 2010).<sup>[155]</sup>

## **5.2-Polimorfismos no transportador da dopamina e efeitos extrapiramidais**

Lafuente et al 2007, não encontrou associação entre o alelo 9 e 10 do polimorfismo VNTR e a suscetibilidade para o aparecimento de efeitos extrapiramidais. A amostra era constituída por 71 doentes tratados com antipsicóticos, dos quais 15 estavam no primeiro episódio de esquizofrenia. Há estudos que indicam que o alelo 9 apresenta maior expressão do DAT, embora não seja consensual, nesse caso o antipsicótico teria de competir com menor quantidade de dopamina na ocupação recetor DRD2 e surgia a hipótese destes doentes serem mais propensos ao aparecimento de TD, mas esta conclusão não foi replicada neste estudo (Lafuente et al., 2007).<sup>[156]</sup>

Como já foi referido Szekeres et al 2004, Segman et al. 2003 Zhang A et al, 2007 e Xu et al 2010, não verificaram associação significativa entre o polimorfismo VNTR do DAT e o aparecimento de efeitos extrapiramidais.<sup>[102], [114] [154] [155]</sup>

De acordo com o estudo de Güzey, o grupo de doentes que apresentaram efeitos extrapiramidais tinham uma frequência significativamente superior do alelo 9 do polimorfismo VNTR no gene DAT. Este estudo realizou-se em 119 doentes esquizofrénicos de origem caucasiana. Apesar de ter sido encontrada esta associação o mecanismo pelo qual o alelo 9 aumenta a suscetibilidade para o aparecimento de efeitos extrapiramidais ainda é desconhecido. Alguns grupos têm investigado o efeito do polimorfismo VNTR na expressão do transportador da dopamina, mas os resultados têm sido contraditórios, há resultados que

não encontram diferenças na expressão do transportador em função do alelo 9 ou 10, há outros grupos que associam o alelo 9 a uma maior expressão do transportador. O resultado obtido nesta investigação não está de acordo com estudos anteriores, e pode ser devido a várias razões tais como: diferenças no histórico de tratamento dos doentes, diversidade étnica, critérios de avaliação e heterogeneidade de efeitos extrapiramidais observados. Este estudo foi realizado em doentes resistentes ao tratamento logo a amostra selecionada está mais propensa a sofrer de efeitos extrapiramidais (Güzey, et al, 2007).<sup>[157]</sup>

### **5.3-Polimorfismos no transportador da serotonina e a eficácia terapêutica**

A serotonina é removida da fenda sináptica para a terminação pré sináptica através do transportador (5-HTT), o gene transportador da serotonina 5-TT localiza-se no cromossoma 17q11.1–q12.3–5 e tem 14 exões. O transportador da serotonina também conhecido como SLC6A4. O polimorfismo 5-HTTLPR (rs104701) na região promotora do gene, consiste inserção/deleção de 44 bp, origina o alelo curto (S) ou o alelo longo (L).O alelo curto apresenta uma reduzida eficiência de transcrição quando comparado com o alelo longo. Os portadores do alelo curto têm uma diminuição de 5-HTT logo menor recaptação da serotonina. Para investigar se o transportador da serotonina é um dos responsáveis pela variabilidade na resposta à clozapina Arranz et al, estudou uma amostra de 268 doentes esquizofrénicos caucasianos de origem britânica. Foram genotipados dois polimorfismos; o 5-HTTLPR na região promotora e um polimorfismo VNTR de 17 bp no 2º intrão (STin2) com 9, 10 e 12 repetições. A resposta terapêutica foi avaliada 3 meses após a otimização da dose através da escala GAS. Não se verificou diferenças nas frequências alélicas ou genotípicas para o polimorfismo VNTR no intrão 2 entre o grupo de doentes que responderam à clozapina e o grupo que não respondeu. Os homozigóticos para o alelo curto (S/S) foram mais frequentes no grupo de doentes que não responderam ao tratamento, relativamente ao grupo heterozigota ou homozigota para o alelo longo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. O haplótipo que combinou os dois polimorfismos não aumentou a associação com a resposta à clozapina. Este resultado não dá uma conclusão definitiva, muito provavelmente devido à contribuição de outros fatores como por exemplo os recetores da dopamina e da serotonina (Arranz et al., 2000).<sup>[158]</sup>

Tsai et al 2000, também investigou a associação do polimorfismo 5-HTTLPR e a resposta à clozapina em 90 doentes Chineses esquizofrénicos resistentes ao tratamento. Não houve diferenças na pontuação da escala BPRS em função do doente ser portador do alelo

curto ou do alelo longo. O polimorfismo 5-HTTLPR não mostrou associação com a resposta à clozapina (Tsai et al., 2000).<sup>[159]</sup>

Kaiser et al, também não encontrou associação entre dois polimorfismos do gene 5-HTT e a resposta em 684 doentes esquizofrênicos caucasianos (germânicos) tratados com antipsicóticos típicos e atípicos. Foi estudado o polimorfismo 5-HTLPR e o VNTR no 2º intrão (rs1042173) com 7, 9, 10 e 12 repetições. 45% Dos doentes foram tratados com vários antipsicóticos antes da entrada no hospital por isso não é possível excluir o efeito dessa terapia na expressão da proteína transportadora (Kaiser et al., 2001).<sup>[160]</sup>

Segundo Wang et al, os portadores do alelo L do polimorfismo HTTLPR apresentaram uma melhoria superior em comparação com doentes sem este alelo, avaliado pela escala BPRS. A amostra deste estudo foi 129 doente com esquizofrenias que estiveram 8 semanas em tratamento com risperidona, a maioria dos doentes estavam no primeiro episódio da doença. Nenhuma associação foi encontrada entre o polimorfismo VNTR no intrão 2 e a resposta à risperidona. O tamanho da amostra usada é relativamente pequena o que pode ter erros do tipo II, são necessários mais estudos em diferentes grupos étnicos. Este estudo demonstra uma evidência preliminar do potencial papel do transportador da serotonina na resposta à risperidona. A contribuição de genes individuais para a resposta aos antipsicóticos parece ser fraca, mas a interação entre genes pode resultar em uma alteração drástica na resposta ao tratamento (Wang et al., 2007).<sup>[161]</sup>

Dolžan et al 2008, realizou um estudo para avaliar a associação entre 5-HTTLPR e a resposta terapêutica. A amostra do estudo foram 56 doentes no primeiro episódio de esquizofrenia de origem eslovena, tratados com haloperidol e risperidona. Os sintomas foram avaliados através da escala BPRS após 8 a 12 dias de tratamento. Os efeitos extrapiramidais foram avaliados recorrendo à escala AIMS e EPS. O polimorfismo no gene 5-HTT não foi associado aos efeitos extrapiramidais. Em contrapartida o alelo S foi associado a uma melhoria menor na pontuação BPRS. Recentemente foi descrito a variante ANG dentro do alelo L do 5-HTTLPR (LA/LG), o alelo LG pode ser considerado semelhante em termos de eficiência de transcrição ao alelo S. A variante LA está associado a níveis mais elevados de mRNA do 5-HT. Verificou-se um efeito fraco entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a resposta terapêutica, mas o efeito tornou-se mais forte quando foi adicionado a variante funcional A/G dentro do alelo L, quando se juntaram os resultados dos doentes com alelo S e alelo LG verificou-se uma associação mais forte com a menor resposta terapêutica. As associações verificadas neste estudo são semelhantes para os dois fármacos. Um outro estudo realizado por Bozina et al 2007, encontra associação entre o polimorfismo 5-HTLPR e a resposta

terapêutica mas de acordo com este investigador o alelo L foi associado a uma melhor resposta ao tratamento avaliado pela escala PANSS e o alelo S foi associado a ganho de peso, através de um aumento do IMC. O estudo de Bozina foi realizado em 94 doentes esquizofrênicos do sexo feminino tratado com olanzapina durante 3 meses. O 5-HTTLPR pode não ser a variante funcional, mas ser um marcador próximo da variante responsável pela resposta terapêutica. Este estudo está em desacordo com o observado por Tsai et al 2000 e Kaiser et al, 2001, mas é de notar que a amostra de Tsai foi realizado numa população asiática e no estudo de Kaiser o tratamento antipsicótico foi altamente heterogéneo. As diferenças observadas nos estudos podem dever-se ao antipsicótico usado, tempo de acompanhamento e seleção de doentes. Não foi observada nenhuma associação com os efeitos extrapiramidais o que está de acordo com os estudos anteriores. Este estudo apresenta limitações tais como: tamanho da amostra pequeno e a avaliação realizada poucos dias após o tratamento (Dolzan et al., 2008).<sup>[162]</sup>

Lee et al, não encontrou associação entre os polimorfismos 5-HTLPR e o VNTR no 2º intrão e a resposta ao tratamento com antipsicóticos atípicos. Este estudo foi realizado em 141 doentes esquizofrênicos de origem Coreana. Os sintomas foram analisados no início do tratamento e após 6 semanas recorrendo à escala PANSS, foi também avaliado o IMC e os efeitos extrapiramidais pela escala EPS. Não se verificou diferenças na escala PANSS, EPS nem do IMC em função do genótipo. Os polimorfismos no transportador da serotonina não parecem afetar a resposta terapêutica a antipsicóticos atípicos, nem os efeitos adversos em doentes esquizofrênicos coreanos. O polimorfismo VNTR no 2º intrão atua como regulador de transcrição do gene, em que o alelo 12 parece estar associado a uma maior capacidade de induzir a transcrição do gene relativamente ao alelo 10. Este estudo foi realizado numa amostra pequena, as diferenças étnicas também podem afetar este resultado. Num estudo anterior de Mata-Pastor et al 2002, o polimorfismo 5-HTTLPR mostrou uma tendência de associação com a resposta à olanzapina, mas o polimorfismo 5-HTTVNTR não mostrou qualquer associação com a resposta terapêutica. O estudo de Mata-Pastor foi realizado em 51 doentes esquizofrênicos, a avaliação clínica recorreu à escala PANSS e GAS após três meses de tratamento. A distribuição dos polimorfismos no gene 5-HTTLPR é diferente em população caucasiana e em coreanos (Lee, et al, 2009).<sup>[163]</sup>

O estudo de Vázquez-Bourgon, mostrou que há associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a resposta terapêutica. A amostra do estudo foi 147 doentes esquizofrênicos caucasianos no primeiro episódio da doença, tratados com olanzapina, haloperidol e risperidona. Após tratamento de 6 semanas a resposta terapêutica foi avaliada pela escala

BPRS e SSNS e SANS. Neste estudo foram investigados dois polimorfismos, o 5-HTLPR e o polimorfismo funcional rs25531 (A→G) dentro do alelo L na região LPR. Mas não se verificou nenhuma associação entre o polimorfismo rs25531 e a resposta ao tratamento. A exposição prévia e crônica a antipsicóticos é um fator de confundimento para os estudos. Os estudos que incluem esquizofrênicos resistentes são retirados de uma amostra com piores resultados e têm uma maior predisposição para uma resposta mais pobre. Os doentes heterozigóticos L/S apresentaram uma melhor resposta dos sintomas negativos. Quando o polimorfismo rs25531 foi adicionado aos resultados houve perda de significância estatística, mas o resultado seguiu a tendência no mesmo sentido. Na amostra de doentes tratados com olanzapina, os heterozigóticos mostraram uma melhoria superior dos sintomas negativos, positivos e psicopatologia geral. Há resultados contraditórios possivelmente porque muitos dos estudos têm sido realizados em doentes resistentes, outro fator de confundimento é a avaliação da resposta terapêutica no global, pela escala BPRS neste estudo também não se verificou diferenças significativas na escala BPRS, as diferenças foram observadas na escala SANS (Vázquez-Bourgon et al., 2010).<sup>[164]</sup>

Kohlrausch et al, também confirmou uma associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a resposta à clozapina em 116 doentes esquizofrênicos brasileiros de descendência europeia. Nesta amostra os doentes que não responderam ao tratamento tiveram uma frequência superior do alelo S. A atividade da variante longa é cerca de 3 vezes superior à atividade da variante curta. O alelo LG está associado a uma melhoria da eficiência de transcrição como resultado da criação de um potencial local de ligação do fator de transcrição AP2, que funciona por suprimir a expressão do gene 5-HTT. Muitos dos resultado inconsistente também pode ser devido à natureza complexa do fenótipo de resposta à clozapina, ou a fatores de confundimento como o viés de seleção, o nível socioeconômico e acesso a cuidados de saúde. Estudos em amostras maiores que repliquem estes resultados são essenciais antes da extensão destes dados para a prática clínica (Kohlrausch et al., 2010).<sup>[165]</sup>

#### **5.4-Polimorfismos no transportador da serotonina e efeitos extrapiramidais**

Alguns estudos têm-se dedicado a estudar a associação entre polimorfismos no gene do transportador da serotonina e a suscetibilidade para o aparecimento de discinesia tardia, mas nenhum dos estudos encontrou qualquer associação. Herken et al, realizou um estudo em 111 doentes esquizofrênicos dos quais 32 tinham TD de origem turca. Os polimorfismos avaliados foram 5-HTTVNTR e 5HTTLPR. Nesta investigação as frequências alélicas não eram significativamente diferentes nos dois grupos de doentes. Uma das limitações do estudo

era a ausência total de dados sobre o histórico de consumo de antipsicóticos dos doentes. Este tipo de estudos são relativamente recentes e em amostras pequenas. De acordo com este resultado os polimorfismo do 5-HTT não ajudam a prever a suscetibilidade para TD após tratamento com antipsicóticos. Este resultado está de acordo com dois outros estudos (Chong et al, 2000 e Segman et al, 2003) que também não encontraram associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e a suscetibilidade para TD (Herken, et al, 2003). <sup>[166]</sup>

Güzey, et al, 2007, no seu estudo também avaliou a suscetibilidade para o aparecimento de efeitos extrapiramidais em função do polimorfismo 5-HTTLPR, mas não encontrou qualquer associação. Este estudo realizou-se em 119 doentes de origem caucasiana. <sup>[157]</sup>

Como foi referido anteriormente no estudo de Dolžan et al 2008, e Lee et al 2009, o polimorfismo 5-HTTLPR também não foi associado com a suscetibilidade para o aparecimento de efeitos extrapiramidais. Não há evidências que o transportador da serotonina esteja envolvido na suscetibilidade para o aparecimento de efeitos extrapiramidais. <sup>[162][163]</sup>

## Conclusão

Numerosos estudos foram realizados ao longo dos anos na tentativa de identificar marcadores genéticos que conseguissem prever a eficácia e segurança dos medicamentos antipsicóticos. Apesar de muitos estudos na literatura a verdade é que os principais responsáveis pela resposta ao tratamento antipsicótico ainda não são totalmente conhecidos. Os resultados têm sido ambíguos e até agora não há nenhum bio marcador genético claro que possa ser usado na prática clínica de rotina. Até à data, existe apenas um teste recomendado pela FDA, Roche Diagnostic, o AmpliChip CYP450. Este teste foi introduzido em 2005 e permite determinar genótipos para dois genes do citocromo P450, o CYP2D6 e o CYP2C19. Teoricamente, por genotipagem o clínico é capaz de fazer uma escolha mais adequada da medicação bem como da dosagem a aplicar a esse doente. Enquanto os avanços tecnológicos oferecem novas possibilidades, também existem riscos associados ao desenvolvimento de biomarcadores por exemplo, a privacidade, limitações na cobertura de seguros e discriminação genética. A principal limitação da genotipagem é o doente apresentar um fenótipo alterado relativamente ao seu genótipo, isso pode ser explicado por estar a tomar outros fármacos ou até por alimentos, por isso sempre que possível deve preferir-se a fenotipagem (Lohoff, 2011).<sup>[167]</sup>

Muitos estudos se têm desenvolvido sobre polimorfismos no recetor/transportadores da dopamina e da serotonina mas os resultados obtidos são difíceis de replicar em investigações independentes, devido à heterogeneidade clínica e ambiental. Tabagismo, dieta e fatores demográficos influenciam a variabilidade na resposta ao fármaco. O conhecimento prévio dos hábitos tabágicos dos doentes podem ser usados para o ajuste da dose terapêutica em medicamentos metabolizados pelo CYP1A2. A heterogeneidade clínica engloba as condições básicas dos estudos como por exemplo: etnia, tamanho da amostra e tratamentos simultâneos. Diferenças no fármaco usado, na duração de tratamento, método de avaliação da resposta são fatores que podem condicionar significativamente os resultados. Estudos em doentes resistentes ao tratamento ou no primeiro episódio é outro fator que influencia o resultado uma vez que o tratamento crónico pode alterar o fenótipo do doente. Tem havido um esforço enorme em padronizar as condições do estudo, no entanto há dificuldade em recrutar doentes. São necessários mais estudos em amostras grandes ( $N > 1000$ ), no entanto resultados com um nível de confiança razoável podem ser alcançados com uma amostra menor ( $N=200-1000$ ). Para além disso não podemos esquecer que nem todos os antipsicóticos têm a mesma

afinidade para os recetores, por isso um polimorfismo num determinado gene pode afetar a resposta a um antipsicótico mas não afetar a outros.

Várias investigações indicam que a variabilidade na resposta a estes fármacos depende de vários genes, cada um deles com uma pequena influência, sendo que amostras mais pequenas não conseguem detetar associações fracas. Os polimorfismos com associação fraca à resposta têm significado clínico incerto para proporcionar um teste clínico com especificidade e sensibilidade para prever a resposta individual. A combinação de polimorfismos de múltiplos genes será necessária para prever a resposta a estes fármacos. Muitos estudos têm-se focado num único gene, investigações futuras deverão focar-se na combinação de múltiplos polimorfismos. Mesmo que a pesquisa indique fortes associações entre marcadores genéticos e a resposta terapêutica a informação tem de estar disponível a um custo baixo e a um tempo que justifique a sua utilização. Futuras investigações devem centrar-se no desenvolvimento de novos antipsicóticos cujo mecanismo de ação não seja o antagonismo do recetor D2, para proporcionar outras opções clínicas quando a resposta do doente é fraca devido ao gene DRD2. Há evidências consistentes que variantes genéticas de recetores da dopamina, da serotonina bem como do CYP2D6, CYP1A2 e CYP3A4 podem afetar a resposta clínica e o aparecimento de efeitos adversos dos antipsicóticos. <sup>[9] [41]</sup>

## Bibliografia

- 1-HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. (2003) *Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª Edição, Rio de Janeiro: McGraw-Hill. 365-366 pp.
- 2-OMS -World Health Organization: *Psychosis, including schizophrenia*. Acedido em 21/01/2013: <http://www.emro.who.int/health-topics/schizophrenia/>
- 3-Infarmed, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Acedido em 20/02/2013: <http://www.infarmed.pt/prontuario/framenavegaarvore.php>
- 4- Cordeiro, Q., Migueta, K., Miracca, E., Elkis, H., & Vallada, H. (2006). Investigation of possible association between Ser9Gly polymorphism of the D3 dopaminergic receptor gene and response to typical antipsychotics in patients with schizophrenia. *São Paulo medical journal -revista paulista de medicina*, 124(3), 165–7
- 5-Reynolds, G. P. (2012). The pharmacogenetics of symptom response to antipsychotic drugs. *Psychiatry investigation*, 9(1), 1–7.
- 6-Vallada Filho, H. P. (1999). Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 23–26.
- 7-Miranda D.M, Correa H, De Marco L, Romano-Silva MA (2006). Psicofarmacogenética. *Medicina, Ribeirão Preto, Simpósio: farmacogenetica*, 39 (4): 570-76, Capítulo VII
- 8- GRILLO, Rodrigo Wagner (2005). Fator Neurotrófico derivado do cérebro e esquizofrenia. Dissertação do curso de pós-graduação em ciências biológicas: bioquímica. Instituto ciências básicas da saúde Universidade Federal do Rio Grande do Sul. pp 13
- 9- Arranz, M. J., & de Leon, J. (2007). Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Molecular Psychiatry*, 12(8), 707–747.
- 10-ROCHE: *Produtos Roche: CYP450*. Acedido em 05/06/2013: <http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/produtos/equipamentosdediagnostico/asdasdaada/molecular-diag/aplicacoes-diag/cyp450/>
- 11- OMS -World Health Organization. *Psychosis, including schizophrenia*. Acedido em 21/01/2013: <http://www.emro.who.int/health-topics/schizophrenia/>
- 12-BARRACLOUGH, Jennifer; GILL, David. *Bases da psiquiatria moderna*. pp 31-42, 1ª Edição. Climepsi Editores.
- 13- BRAUNWALD, Eugene; JESSELBACHER, Kurt J.; PETERSDORF; Robert G.; WILSON, Jean D.; MARTIN, Joseph B.; FAUCI, Anthony S. *Harrison Medicina interna*. pp1936-1938. 11ª Edição, Volume 2. Editora Guanabara.
- 14- EBERT, Michael H. ; LECKMAN, James F. ; LOOSEN, Peter T; NURCOMBE, Barry ; *CURRENT - Diagnosis & Treatment Psychiatry*. pp 261-288. 2ª Edição. McGraw-Hill
- 15- CORDEIRO, J.C.Dias. *Manual de Psiquiatria Clínica. 2ª edição, pp 640-645*. Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa

- 16- DGS – Direção Geral de Saúde. “A relação entre saúde mental e física: Perturbações mentais e físicas simultâneas”. Acedido em 22/01/2013: <http://www.dgs.pt/>
- 17- DA FONSECA, A. Fernandes. *Psiquiatria e Psicopatologia. Volume I, pp 201,225,369 e 370. 2ª Edição*, Fundação Calouste Gulbenkian. Lisboa
- 18- SILVA, Regina Cláudia Barbosa. (2006). Schizophrenia: a review. *Psicologia USP*, 17(4), 263-285.
- 19- KOHLRAUSCH, Fabiana Barzotti (2008). *Estudos farmacogenéticos da resposta ao tratamento com antipsicóticos em esquizofrênicos*. Tese de doutoramento em Genética e Biologia molecular. Instituto de Biociências-Universidade Federal do Rio Grande do Sul. pp 214
- 20 - GAMEIRO, José. Voando sobre a psiquiatria: *Análise epistemológica da psiquiatria contemporânea*. Pág. 101-106. 2ª Edição, Edições Afrontamento.
- 21- HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E.; GILMAN, A. G. *Goodman e Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003. 365-381 pp.
- 22 – WELLS, Barbara G.; Dipiro, Joseph T. ; Schwinghammer, Terry L.; Hamilton Cindy W. . *Manual de Farmacoterapia. 6ª edição*, pp 751-756. Mc Graw Hill.
- 23- DGS – Direção Geral de Saúde. “Norma nº 024/2011 de 29/09/2011 - Utilização Clínica de Antipsicóticos.” Acedido em 26/05/2013: <http://www.dgs.pt/>
- 24 – Bender S., Grohmann R., Engel RR, Degner D, Dittmann-Balcar A., Rütther E (2004) Severe adverse drug reactions in psychiatric inpatients treated with neuroleptics. *Pharmacopsychiatry* 37: s46-53
- 25 - UFPI - Universidade Federal do Piauí. *Metabolismo dos Fármacos*. Acedido em 13/06/2013: <http://www.ufpi.br/subsiteFiles/lapnex/arquivos/files/Metabolismo%20dos%20farmacos.pdf>
- 26- Gesteira, a, Barros, F., Martín, a, Pérez, V., Cortés, a, Baiget, M., & Carracedo, a. (2010). Pharmacogenetic studies on the antipsychotic treatment. Current status and perspectives. *Actas españolas de psiquiatria*, 38(5), 301–16.
- 27- Fleeman, N., Dundar, Y., Dickson, R., Jorgensen, a, Pushpakom, S., McLeod, C., Pirmohamed, M., et al. (2011). Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *The pharmacogenomics journal*, 11(1), 1–14.
- 28 -Dahl, M.-L. (2002). Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing? *Clinical pharmacokinetics*, 41(7), 453–70.
- 29 -Cacabelos, R., Hashimoto, R., & Takeda, M. (2011). Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 65(1), 3–19.

- 30- Dahl-Puustinen, M. L., Lidén, a, Alm, C., Nordin, C., & Bertilsson, L. (1989). Disposition of perphenazine is related to polymorphic debrisoquin hydroxylation in human beings. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 46(1), 78–81.
- 31- Dahl ML, Ekqvist B, Widen J, et al.(1991) Disposition of the neuroleptic zuclopenthixol cosegregates with the polymorphic hydroxylation of debrisoquin in humans. *Acta Psychiatr Scand*; 84: 99-102
- 32- Llerena A, Alm C, Dahl ML, et al. (1992) Haloperidol disposition is dependent on debrisoquin hydroxylation phenotype. *TherDrug Monit* 14: 92-7
- 33- Mihara K, Suzuki A, Kondo T, et al.(1999) Effects of the CYP2D6\*10 allele on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and reduced haloperidol in Japanese patients with schizophrenia. *Clin Pharmacol Ther*; 65: 291-4
- 34- Roh, H. K., Chung, J. Y., Oh, D. Y., Park, C. S., Svensson, J. O., Dahl, M. L., & Bertilsson, L. (2001). Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 genotype at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *British journal of clinical pharmacology*, 52(3), 265–71.
- 35-Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B et al.(2002) The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin Pharmacol Ther*; 49:236-39.
- 36 -Von Bahr C, Movin G, Nordin C, et al.(1991) Plasma levels of thioridazine and metabolites are influenced by the debrisoquin hydroxylation phenotype. *Clin Pharmacol Ther*; 49:234-40
- 37- Huang ML, Van Peer A, Woestenborghs R, et al.(1993) Pharmacokinetics of the novel antipsychotic agent risperidone and the prolactin response in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* ; 54: 257-68
- 38 - Nyberg S, Dahl ML, Halldin C. (1995) A PET study of D2 and 5-HT2 receptor occupancy induced by risperidone in poor metabolizers of debrisoquin and risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*; 119: 345-8
- 39 - Scordo, M. G., Yasui-furukori, N., Hidestrand, M., Spina, E., & A, G. F. (2001). Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP 2D6 and CYP 3A4 enzymes : 29(9), 1263–1268.
- 40-De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch W, Wedlund PJ.(2005) The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *Journal Clin Psychiatry* 66:15-27.
- 41-Kakihara S, Yoshimura R, Shinkai K, et al.(2005) Prediction of response to risperidone treatment with respect to plasma concentrations of risperidone, catecholamine metabolites, and polymorphism of cytochrome P450 2D6. *International clinical psychopharmacology* 20(2):71–8.

42-Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, et al. (2005) Risperidone plasma levels, clinical response and sideeffects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 255(4):261–8.

43-Malhotra, a K. (2001). Pharmacogenomics and schizophrenia: clinical implications. *The pharmacogenomics journal*, 1(2), 109–14.

44 -Dahl, M. L., Llerena, a, Bondesson, U., Lindström, L., & Bertilsson, L. (1994). Disposition of clozapine in man: lack of association with debrisoquine and S-mephenytoin hydroxylation polymorphisms. *British journal of clinical pharmacology*, 37(1), 71–4.

45-Arranz, M. J., Dawson, E., Shaikh, S., Sham, P., Sharma, T., Aitchison, K., Crocq, M. a, et al. (1995). Cytochrome P4502D6 genotype does not determine response to clozapine. *British journal of clinical pharmacology*, 39(4), 417–20.

46-Aitchison, K. J., Munro, J., Wright, P., Smith, S., Makoff, a J., Sachse, C., Sham, P. C., et al. (1999). Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *British journal of clinical pharmacology*, 48(3), 388–94.

47-Kohlrausch, F. B., Gama, C. S., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P., Callegari-Jacques, S. M., Gesteira, A., Barros, F., et al. (2008). Naturalistic pharmacogenetic study of treatment resistance to typical neuroleptics in European-Brazilian schizophrenics. *Pharmacogenetics and genomics*, 18(7)

48- Zhang, J.-P., & Malhotra, A. K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics: therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 7(1), 9–37.

49-Spina E, Ancione M, Di Rosa AE, et al. (1992) Polymorphic debrisoquine oxidation and acute neuroleptic-induced adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*; 42: 347-8

50- Pollock BG, Mulsant BH, Sweet RA, et al. (1995) Prospective cytochrome P450 phenotyping for neuroleptic treatment in dementia. *Psychopharmacol Bull*; 31: 327-31

51- Chou WH, Yan F-X, de Leon J, et al. (2000) Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol*; 20: 246-51

52-Kapitany, T., Meszaros, K., Lenzinger, E., Schindler, S. D., Barnas, C., Fuchs, K., Sieghart, W., et al. (1998). Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia research*.

53-Kobylecki CJ, Jakobsen KD, Hansen T, et al. (2009) CYP2D6 genotype predicts antipsychotic side effects in schizophrenia inpatients: a retrospective matched case-control study. *Neuropsychobiology*; 59(4):222–6.

54- Fu, Y., Fan, C., Deng, H., Hu, S., Lv, D., Li, L., Wang, J., et al. (2006). Association of CYP2D6 and CYP1A2 gene polymorphism with tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Acta pharmacologica Sinica*, 27(3), 328–32. .

- 55-Liou YJ, Wang YC, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Liao DL et al. (2004) Cytochrome P-450 2D6\*10 C188T polymorphism is associated with antipsychotic-induced persistent tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology*; 49: 167–173
- 56-Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, et al(2005) CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenetics and genomics* 15(3):151–8
- 57-Ellingrod VL, Miller D, Schultz SK, Wehring H, Arndt S. (2002) CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* 2002; 12: 55–58.
- 58-Arranz, M. J., Rivera, M., & Munro, J. C. (2011). Pharmacogenetics of response to antipsychotics in patients with schizophrenia. *CNS drugs*, 25(11), 933–69.
- 59-Stauffer VL, Case M, Kinon BJ, et al.(2011) Early response to antipsychotic therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of patients with first-episode psychosis. *Psychiatry* 15; 187 (1-2); 42-8
- 60- Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al.(2005) Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first- episode schizophrenia; a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*; 162 (10); 1785-804
- 61- Jann, M., Saklad, S., Ereshefsky, L., Richards, A., Harrington, C., & Davis, C. (1986). Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology*, 90(4).
- 62-Shimoda K, Someya T, Morita S, et al. (1999) Lower plasma levels of haloperidol in smoking than in nonsmoking schizophrenic patients. *Ther Drug Monit*; 21: 293-6
- 63- Daniel, D.G., Randolph, C., Jaskiw, G., Handel, S., Williams, T., AbiDargham, A., Shoaf, S., Egan, M., Elkashef, A., Liboff, S., Linnoila, M., (1994). Coadministration of fluvoxamine increases serum concentrations of haloperidol. *J. Clin. Psychopharmacol.* 14, 340– 343.
- 64- Vandell, S., Bertschy, G., Baumann, P., Bouquet, S., Bonin, B., Francois, T., Sechter, D., Bizouard, P.(1995). Fluvoxamine and fluoxetine: interaction studies with amitriptyline, clomipramine and neuroleptics in phenotyped patients. *Pharmacol. Res.* 31, 347–353.
- 65-Shimoda, K., Someya, T., Morita, S., Hirokane, G., Yokono, A., Takahashi, S., & Okawa, M. (2002). Lack of impact of CYP1A2 genetic polymorphism (C/A polymorphism at position 734 in intron 1 and G/A polymorphism at position -2964 in the 5'-flanking region of CYP1A2) on the plasma concentration of haloperidol in smoking male Japanese with schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 26(2), 261–5.
- 66-Carrillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, et al (1999). Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol*; 19: 494-9
- 67-Jerling M, Lindstrom L, Bondesson U, et al (1994). Fluvoxamine inhibition and carbamazepine induction of the metabolism of clozapine: evidence from a therapeutic drug monitoring service. *Ther Drug Monit*; 16: 368-74

- 68 - Özdemir V, Kalow W, Posner P, et al (2001). CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite norclozapine steady-state concentrations in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*; 21: 398-407
- 69- Van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. (2003) The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*;13:169-72.
- 70- Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB.(2005) Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*; 27: 539–543.
- 71-Stimmel GL, Falloon IR.(1983) Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tobacco smoking: case report. *J Clin Psychiatry*;44:420–2.
- 72-Pantuck EJ, Pantuck CB, Anderson KE, Conney AH, Kappas A. (1982) Cigarette smoking and chlorpromazine disposition and actions. *Clin Pharmacol Ther* ;31:533–8.
- 73- Skogh E, Reis M, Dahl M-L, et al (2002). Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-desmethyl metabolite in the naturalistic clinical setting.
- 74- Hägg S, Spigset O, Lakso HÅ, et al (2001). Olanzapine disposition in humans is unrelated to CYP1A2 and CYP2D6 phenotypes. *Eur J Clin Pharmacol*; 57: 493-7.
- 75 - Laika, B., Leucht, S., Heres, S., Schneider, H., & Steimer, W. (2010). Pharmacogenetics and olanzapine treatment: CYP1A2\*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The pharmacogenomics journal*, 10(1), 20–9.
- 76- Ghotbi, R., Mannheimer, B., Aklillu, E., Suda, A., Bertilsson, L., Eliasson, E., & Osby, U. (2010). Carriers of the UGT1A4 142T>G gene variant are predisposed to reduced olanzapine exposure—an impact similar to male gender or smoking in schizophrenic patients. *European journal of clinical pharmacology*, 66(5), 465–74.
- 77-Basile, V. S., Ozdemir, V., Masellis, M., Walker, M. L., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Potkin, S. G., et al. (2000). A functional polymorphism of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene: association with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 5(4), 410–7.
- 78-Schulze, T. G., Schumacher, J., Mu, D. J., Krauss, H., Alfter, D., Weber, T., Maroldt, A., et al. (2001). Brief Research Communication Lack of Association Between a Functional Polymorphism of the Cytochrome P450 1A2 ( CYP1A2 ) Gene and Tardive Dyskinesia in Schizophrenia, *501*(November 2000), 498–501.
- 79-Tiwari, a K., Deshpande, S. N., Lerer, B., Nimgaonkar, V. L., & Thelma, B. K. (2007). Genetic susceptibility to Tardive Dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: V. Association of CYP1A2 1545 C>T polymorphism. *The pharmacogenomics journal*, 7(5), 305–11.

- 80- Fang, J., Baker, G. B., Silverstone, P. H., & Coutts, R. T. (1997). Involvement of CYP3A4 and CYP2D6 in the metabolism of haloperidol. *Cellular and molecular neurobiology*, 17(2), 227–33.
- 81- Yasui N, Kondo T, Otani K, et al.(1999) Effects of itraconazole on the steady-state plasma concentrations of haloperidol and its reduced metabolite in schizophrenic patients: in vivo evidence of the involvement of CYP3A4 for haloperidol metabolism.
- 82- Raaska, K., & Neuvonen, P. J. (1998). Serum concentrations of clozapine and N-desmethylclozapine are unaffected by the potent CYP3A4 inhibitor itraconazole. *European journal of clinical pharmacology*, 54(2), 167–70.
- 83-Hägg, S., Spigset, O., Mjörndal, T., Granberg, K., Persbo-Lundqvist, G., & Dahlqvist, R. (1999). Absence of interaction between erythromycin and a single dose of clozapine. *European journal of clinical pharmacology*, 55(3), 221–6.
- 84- Kang RH, Jung SM, Kim KA *et al.* (2009) Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. *J. Clin. Psychopharmacol*; **29**: 272–277.
- 85-Wilner, K. D., Hansen, R. a, Folger, C. J., & Geoffroy, P. (2000). The pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers treated with cimetidine or antacid. *British journal of clinical pharmacology*, 49 Suppl 1, 57S–60S.
- 86- Muirhead, G. J., Harness, J., Holt, P. R., Oliver, S., & Anziano, R. J. (2000). Ziprasidone and the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive. *British journal of clinical pharmacology*, 49 Suppl 1, 49S–56S.
- 87 - DeVane, C. L., & Nemeroff, C. B. (2001). Clinical pharmacokinetics of quetiapine: an atypical antipsychotic. *Clinical pharmacokinetics*, 40(7), 509–22.
- 88- Tiwari, A. K., Deshpande, S. N., Rao, a R., Bhatia, T., Lerer, B., Nimgaonkar, V. L., & Thelma, B. K. (2005). Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophrenia research*, 75(1), 21–6.
- 89 - Arranz MJ, Li T, Munro J, et al.(1998) Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopamine-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics* 8(6): 481–4.
- 90 - Schäfer, M., Rujescu, D., Giegling, I., Guntermann, A., Erfurth, A., Bondy, B., & Möller, H. J. (2001). Association of short-term response to haloperidol treatment with a polymorphism in the dopamine D(2) receptor gene. *The American journal of psychiatry*, 158(5), 802–4.
- 91- Yamanouchi, Y., Iwata, N., Suzuki, T., Kitajima, T., Ikeda, M., & Ozaki, N. (2003). Effect of DRD2, 5-HT2A, and COMT genes on antipsychotic response to risperidone. *The pharmacogenomics journal*, 3(6), 356–61.

- 92 - Lane HY, Lee CC, Chang YC, et al.(2004) Effects of dopamine D2 receptor Ser311Cys polymorphism and clinical factors on risperidone efficacy for positive and negative symptoms and social function. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 7(4):461–70.
- 93- Wu, S., Xing, Q., Gao, R., Li, X., Gu, N., Feng, G., & He, L. (2005). Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neuroscience letters*, 376(1), 1–4
- 94- Hwang, R., Shinkai, T., De Luca, V., Müller, D. J., Ni, X., Macciardi, F., Potkin, S., et al. (2005). Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D(2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology*, 181(1), 179–87
- 95- Lencz, T., Robinson, D. G., Xu, K., Ekholm, J., Sevy, S., Gunduz-Bruce, H., Woerner, M. G., et al. (2006). DRD2 promoter region variation as a predictor of sustained response to antipsychotic medication in first-episode schizophrenia patients. *The American journal of psychiatry*, 163(3), 529–31.
- 96- Vijayan, N. N., Bhaskaran, S., Koshy, L. V., Natarajan, C., Srinivas, L., Nair, C. M., Allencherry, P. M., et al. (2007). Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population. *Behavioral and brain functions : BBF*, 3, 34.
- 97- Ikeda M, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kitajima T, Yoshimura R, Hashimoto S, O'Donovan MC, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N (2008). Variants of dopamine and serotonin candidate genes as predictors of response to risperidone treatment in first-episode schizophrenia. *Pharmacogenomics*;9(10): 1437–43.
- 98- Kwon, J. S., Kim, E., Kang, D.-H., Choi, J. S., Yu, K.-S., Jang, I.-J., & Shin, S.-G. (2008). Taq1A polymorphism in the dopamine D2 receptor gene as a predictor of clinical response to aripiprazole. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 18(12), 897–907.
- 99 - Shen, Y.-C., Chen, S.-F., Chen, C.-H., Lin, C. C. H., Chen, S.-J., Chen, Y.-J., & Luu, S.-U. (2009). Effects of DRD2/ANKK1 gene variations and clinical factors on aripiprazole efficacy in schizophrenic patients. *Journal of psychiatric research*, 43(6), 600–6.
- 100 - Zhang, J.-P., Lencz, T., & Malhotra, A. K. (2010). D2 receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*, 167(7), 763–72.
- 101-Jonsson EG, Flyckt L, Burgert E, CrocqMA, Forslund K,Mattila-EvendenM et al (2003). Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis.3: 1–12
- 102 - Szekeres G, Keri S, Juhasz A, et al (2004). Role of dopamine D3 receptor (DRD3) and dopamine transporter (DAT) polymorphism in cognitive dysfunctions and therapeutic

response to atypical antipsychotics in patients with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* Jan1; 124B(1):1–5

103 -Adams DH, Close S, Farnen M, Downing AM, Breier A, Houston JP (2008). Dopamine receptor D3 genotype association with greater acute positive symptom remission with olanzapine therapy in predominately caucasian patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:267-274.

104 - Hwang, R., Zai, C., Tiwari, a, Müller, D. J., Arranz, M. J., Morris, a G., McKenna, P. J., et al. (2010). Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *The pharmacogenomics journal*, 10(3), 200–18.

105 -Kohn, Y., Ebstein, R. P., Heresco-Levy, U., Shapira, B., Nemanov, L., Gritsenko, I., Avnon, M., et al. (1997). Dopamine D4 receptor gene polymorphisms: relation to ethnicity, no association with schizophrenia and response to clozapine in Israeli subjects. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 7(1), 39–43.

106 - Hwu, H. G., Hong, C. J., Lee, Y. L., Lee, P. C., & Lee, S. F. (1998). Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 44(6), 483–7

107 - Cohen, B. M., Ennulat, D. J., Centorrino, F., Matthyse, S., Konieczna, H., Chu, H. M., & Cherkerzian, S. (1999). Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology*, 141(1), 6–10.

108 - Zhao, A.-L., Zhao, J.-P., Zhang, Y.-H., Xue, Z.-M., Chen, J.-D., & Chen, X.-G. (2005). Dopamine D4 receptor gene exon III polymorphism and interindividual variation in response to clozapine. *The International journal of neuroscience*, 115(11), 1539–47

109 - Hwang, R., Tiwari, A. K., Zai, C. C., Felsky, D., Remington, E., Wallace, T., Tong, R. P., et al. (2012). Dopamine D4 and D5 receptor gene variant effects on clozapine response in schizophrenia: replication and exploration. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 37(1), 62–75

110 - Potkin SG, Basile VS, Jin Y, Masellis M, Badri F, Keator D, Wu JC, Alva G, Carreon DT, Bunney Jr WE, Fallon JH, Kennedy JL(2003). D1 receptor alleles predict PET metabolic correlates of clinical response to clozapine. *Mol Psychiatry* ;8:109–13

111- Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Ni X, Potkin SG, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL(2007). Association study of four dopamine D1 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response. *J Psychopharmacol* 21:718–27

112 - Zai, C. C., De Luca, V., Hwang, R. W., Voineskos, A., Müller, D. J., Remington, G., & Kennedy, J. L. (2007). Meta-analysis of two dopamine D2 receptor gene polymorphisms with tardive dyskinesia in schizophrenia patients. *Molecular psychiatry*, 12(9), 794–5.

- 113 -Zai CC, Hwang RW, De Luca V, Muller DJ, King N, Zai GC et al. (2007) Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *Int J Neuropsychopharmacol*; 10: 639–651
- 114 - Bakker, P. R., van Harten, P. N., & van Os, J. (2008). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and polymorphic variations in COMT, DRD2, CYP1A2 and MnSOD genes: a meta-analysis of pharmacogenetic interactions. *Molecular psychiatry*, 13(5), 544–56
- 115- Lerer, B., Segman, R. H., Fangerau, H., Daly, A. K., Basile, V. S., Cavallaro, R., Aschauer, H. N., et al. (2002). Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 27(1), 105–19
- 116 - Bakker, P. R., van Harten, P. N., & van Os, J. (2006). Antipsychotic-induced tardive dyskinesia and the Ser9Gly polymorphism in the DRD3 gene: a meta analysis. *Schizophrenia research*, 83(2-3), 185–92.
- 117 - Tsai, H.-T., North, K. E., West, S. L., & Poole, C. (2010). The DRD3 rs6280 polymorphism and prevalence of tardive dyskinesia: a meta-analysis. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 153B(1), 57–66
- 118 - Hong, C.-J., Liou, Y.-J., Bai, Y. M., Chen, T.-T., Wang, Y.-C., & Tsai, S.-J. (2010). Dopamine receptor D2 gene is associated with weight gain in schizophrenic patients under long-term atypical antipsychotic treatment. *Pharmacogenetics and genomics*, 20(6), 359–66
- 119 - Lencz, T., Robinson, D. G., Napolitano, B., Sevy, S., Kane, J. M., Goldman, D., & Malhotra, A. K. (2010). DRD2 promoter region variation predicts antipsychotic-induced weight gain in first episode schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 20(9), 569–72
- 120 - Mihara, K., Kondo, T., Suzuki, a, Yasui, N., Nagashima, U., Ono, S., Otani, K., et al. (2000). Prolactin response to nemonapride, a selective antagonist for D2 like dopamine receptors, in schizophrenic patients in relation to Taq1A polymorphism of DRD2 gene. *Psychopharmacology*, 149(3), 246–50
- 121 - Young, R. M., Lawford, B. R., Barnes, M., Burton, S. C., Ritchie, T., Ward, W. K., & Noble, E. P. (2004). Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2\*A1 allele. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science*, 185, 147–51
- 122 - Aklillu, E., Kalow, W., Endrenyi, L., Harper, P., Miura, J., & Ozdemir, V. (2007). CYP2D6 and DRD2 genes differentially impact pharmacodynamic sensitivity and time course of prolactin response to perphenazine. *Pharmacogenetics and genomics*, 17(11), 989–93
- 123 - Calarge, C. A., Ellingrod, V. L., Acion, L., Miller, D. D., Moline, J., Tansey, M. J., & Schlechte, J. A. (2009). Variants of the dopamine D2 receptor gene and risperidone-induced hyperprolactinemia in children and adolescents. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(5), 373–82

- 124 - Meltzer, H. Y., & Massey, B. W. (2011). The role of serotonin receptors in the action of atypical antipsychotic drugs. *Current opinion in pharmacology*, 11(1), 59–67.
- 125 - Arranz MJ, Munro J, Sham P, et al (1998). Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT<sub>2A</sub> receptors and clozapine response. *Schizophr* 32(2):93–9.
- 126 - Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J., Spurlock, G., Sham, P. C., Zhao, J., Kirov, G., et al. (1998). Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene and response to clozapine. *Molecular psychiatry*, 3(1), 61–6.
- 127 - Davies, M. a, Setola, V., Strachan, R. T., Sheffler, D. J., Salay, E., Hufeisen, S. J., & Roth, B. L. (2006). Pharmacologic analysis of non-synonymous coding h5-HT<sub>2A</sub> SNPs reveals alterations in atypical antipsychotic and agonist efficacies. *The pharmacogenomics journal*, 6(1), 42–51.
- 128 - Benmessaoud, D., Hamdani, N., Boni, C., Ramoz, N., Hamon, M., Kacha, F., & Gorwood, P. (2008). Excess of transmission of the G allele of the -1438A/G polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in patients with schizophrenia responsive to antipsychotics. *BMC psychiatry*, 8, 40.
- 129 - Chang, Y., Ph, D., Chiu, C., Chen, M., Hsieh, M., & Chang, W. (2002). Association of Risperidone Treatment Response With a Polymorphism in the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Gene, 9, 1593–1595.
- 130 - Anttila S, Kampman O, Illi A, Rontu R, Lehtimäki T, Leinonen E (2007). Association between 5-HT<sub>2A</sub>, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach. *BMC Psychiatry*; 7:22.
- 131-Chen, S.-F., Shen, Y.-C., & Chen, C.-H. (2009). HTR<sub>2A</sub> A-1438G/T102C polymorphisms predict negative symptoms performance upon aripiprazole treatment in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 205(2), 285–92.
- 132-Liu, W., Downing, a C. M., Munsie, L. M., Chen, P., Reed, M. R., Ruble, C. L., Landschulz, K. T., et al. (2012). Pharmacogenetic analysis of the mGlu<sub>2/3</sub> agonist LY2140023 monohydrate in the treatment of schizophrenia. *The pharmacogenomics journal*, 12(3), 246–54.
- 133 - Sodhi MS, Arranz MJ, Curtis D, et al (1995). Association between clozapine response and allelic variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor gene. 7(1):169–72.
- 134 - Queded, D. J., Whale, R., Sharpley, a. L., McGavin, C. L., Crossland, N., Harrison, P. J., & Cowen, P. J. (1999). Allelic variation in the 5-HT<sub>2C</sub> receptor (HTR<sub>2C</sub>) and functional responses to the 5-HT<sub>2C</sub> receptor agonist, m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology*, 144(3), 306–7.
- 135 - Gutiérrez, B., Arranz, M. J., Huerdo-Díaz, P., Dempster, D., Matthiasson, P., Travis, M., Munro, J., et al. (2002). Novel mutations in 5-HT<sub>3A</sub> and 5-HT<sub>3B</sub> receptor genes not associated with clozapine response. *Schizophrenia research*, 58(1), 93–7.

- 136 - Schuhmacher, A., Mössner, R., Quednow, B. B., Kühn, K.-U., Wagner, M., Cvetanovska, G., Rujescu, D., et al. (2009). Influence of 5-HT<sub>3</sub> receptor subunit genes HTR3A, HTR3B, HTR3C, HTR3D and HTR3E on treatment response to antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(11), 843–51.
- 137 - Ji, X., Takahashi, N., Saito, S., Ishihara, R., Maeno, N., Inada, T., & Ozaki, N. (2008). Relationship between three serotonin receptor subtypes (HTR3A, HTR2A and HTR4) and treatment-resistant schizophrenia in the Japanese population. *Neuroscience letters*, 435(2), 95–8
- 138- Souza, R. P., de Luca, V., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. a, & Kennedy, J. L. (2010). Influence of serotonin 3A and 3B receptor genes on clozapine treatment response in schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 20(4), 274–6.
- 139 - Birkett JT, Arranz MJ, Munro J, Osbourn S, Kerwin RW, CollierDA (2000). Association analysis of the 5-HT<sub>5A</sub> gene in depression, psychosis and antipsychotic response; 11: 2017–2020
- 140 - Masellis, M., Basile, V. S., Meltzer, H. Y., Lieberman, J. A., Sevy, S., Goldman, D. A., Hamblin, M. W., et al. (2001). Lack of association between the T->C 267 serotonin 5-HT<sub>6</sub> receptor gene (HTR6) polymorphism and prediction of response to clozapine in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 47(1), 49–58.
- 141 - Lane, H. (2004). Risperidone response and 5-HT<sub>6</sub> receptor gene variance: genetic association analysis with adjustment for nongenetic confounders. *Schizophrenia Research*, 67(1), 63–70.
- 142 - Wei, Z., Wang, L., Xuan, J., Che, R., Du, J., Qin, S., Xing, Y., et al. (2009). Association analysis of serotonin receptor 7 gene (HTR7) and risperidone response in Chinese schizophrenia patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(3), 547–51.
- 143 - Reynolds, G. P., Ph, D., Arranz, B., Ph, D., Templeman, L. A., Ph, D., Fertuzinhos, S., et al. (2006). Effect of 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Gene Polymorphism on Negative and Depressive Symptom Response to Antipsychotic Treatment of Drug-Naive Psychotic Patients, (October), 1826–1829.
- 144 - Mössner, R., Schuhmacher, A., Kühn, K.-U., Cvetanovska, G., Rujescu, D., Zill, P., Quednow, B. B., et al. (2009). Functional serotonin 1A receptor variant influences treatment response to atypical antipsychotics in schizophrenia. *Pharmacogenetics and genomics*, 19(1), 91–4.
- 145 - Crisafulli, C., Chiesa, A., Han, C., Lee, S.-J., Park, M. H., Balzarro, B., Andrisano, C., et al. (2012). Case-control association study for 10 genes in patients with schizophrenia: influence of 5HTR1A variation rs10042486 on schizophrenia and response to antipsychotics. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 262(3), 199–205.
- 146 - Tan, E. C., Chong, S. a, Mahendran, R., Dong, F., & Tan, C. H. (2001). Susceptibility to neuroleptic-induced tardive dyskinesia and the T102C polymorphism in the serotonin type 2A receptor. *Biological psychiatry*, 50(2), 144–7.

- 147 - Segman, R. H., Heresco-Levy, U., Finkel, B., Goltser, T., Shalem, R., Schlafman, M., Dorevitch, a, et al. (2001). Association between the serotonin 2A receptor gene and tardive dyskinesia in chronic schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 6(2), 225–9.
- 148 - Al Hadithy, a F. Y., Ivanova, S. a, Pechlivanoglou, P., Semke, a, Fedorenko, O., Kornetova, E., Ryadovaya, L., et al. (2009). Tardive dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C gene polymorphisms in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(3), 475–81.
- 149 - Reynolds, G.P., Zhang, Z.J., Zhang, X.B., (2002). Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet* 359 (9323), 2086–2087.
- 150 - Miller, D.D., Ellingrod, V.L., Holman, T.L., Buckley, P.F., Arndt, S. (2005). Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor –759C/T polymorphism. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics* 133 (1), 97–100
- 151 - Godlewska, B. R., Olajosy-Hilkesberger, L., Ciwoniuk, M., Olajosy, M., Marmurowska-Michałowska, H., Limon, J., & Landowski, J. (2009). Olanzapine-induced weight gain is associated with the -759C/T and -697G/C polymorphisms of the HTR2C gene. *The pharmacogenomics journal*, 9(4), 234–41.
- 152 - Thompson, A., Lavedan, C., & Volpi, S. (2010). Absence of weight gain association with the HTR2C -759C/T polymorphism in patients with schizophrenia treated with iloperidone. *Psychiatry research*, 175(3), 271–3.
- 153 - Kuzman, M. R., Medved, V., Bozina, N., Grubišín, J., Jovanovic, N., & Sertic, J. (2011). Association study of MDR1 and 5-HT2C genetic polymorphisms and antipsychotic-induced metabolic disturbances in female patients with schizophrenia. *The pharmacogenomics journal*, 11(1), 35–44.
- 154 - Pae, C.-U., Chiesa, A., Patkar, A. a., & Serretti, A. (2010). No influence of SLC6A3 40 base VNTR polymorphism on the response to risperidone. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(3), 228–232.
- 155 - Xu, M., Xing, Q., Li, S., Zheng, Y., Wu, S., Gao, R., Yu, L., et al. (2010). Pharmacogenetic effects of dopamine transporter gene polymorphisms on response to chlorpromazine and clozapine and on extrapyramidal syndrome in schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(6), 1026–327
- 156 - Lafuente, A., Bernardo, M., Mas, S., Crescenti, A., Aparici, M., Gassó, P., Catalan, R., et al. (2007). Dopamine transporter (DAT) genotype (VNTR) and phenotype in extrapyramidal symptoms induced by antipsychotics. *Schizophrenia research*, 90(1-3), 115–22.
- 157 - Güzey, C., Scordo, M. G., Spina, E., Landsem, V. M., & Spigset, O. (2007). Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia: associations with dopamine and serotonin receptor and transporter polymorphisms. *European journal of clinical pharmacology*, 63(3), 233–41.

- 158 - Arranz, M. J., Bolonna, A. A., Munro, J., Curtis, C. J., Collier, D. A., & Kerwin, R. W. (2000). The serotonin transporter and clozapine response. *Molecular psychiatry*, 5(2), 124–5.
- 159 - Tsai, S. J., Hong, C. J., Yu, Y. W., Lin, C. H., Song, H. L., Lai, H. C., & Yang, K. H. (2000). Association study of a functional serotonin transporter gene polymorphism with schizophrenia, psychopathology and clozapine response. *Schizophrenia research*, 44(3), 177–81.
- 160 - Kaiser, R., Tremblay, P. B., Schmider, J., Henneken, M., Dettling, M., Müller-Oerlinghausen, B., Uebelhack, R., et al. (2001). Serotonin transporter polymorphisms: no association with response to antipsychotic treatment, but associations with the schizoparanoid and residual subtypes of schizophrenia. *Molecular psychiatry*, 6(2), 179–85.
- 161 - Wang, L., Yu, L., He, G., Zhang, J., Zhang, A.-P., Du, J., Tang, R.-Q., et al. (2007). Response of risperidone treatment may be associated with polymorphisms of HTT gene in Chinese schizophrenia patients. *Neuroscience letters*, 414(1), 1–4.
- 162- Dolzan, V., Serretti, A., Mandelli, L., Koprivsek, J., Kastelic, M., & Plesnicar, B. K. (2008). Acute antipsychotic efficacy and side effects in schizophrenia: association with serotonin transporter promoter genotypes. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 32(6), 1562–6.
- 163- Lee, H.-Y., Kim, D.-J., Lee, H.-J., Choi, J.-E., & Kim, Y.-K. (2009). No association of serotonin transporter polymorphism (5-HTTVNTR and 5-HTTLPR) with characteristics and treatment response to atypical antipsychotic agents in schizophrenic patients. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(2), 276–80.
- 164 - Vázquez-Bourgon, J., Arranz, M. J., Mata, I., Pelayo-Terán, J. M., Pérez-Iglesias, R., Medina-González, L., Carrasco-Marín, E., et al. (2010). Serotonin transporter polymorphisms and early response to antipsychotic treatment in first episode of psychosis. *Psychiatry research*, 175(3), 189–94.
- 165 - Kohlrausch, F. B., Salatino-Oliveira, A., Gama, C. S., Lobato, M. I., Belmonte-de-Abreu, P., & Hutz, M. H. (2010). Influence of serotonin transporter gene polymorphisms on clozapine response in Brazilian schizophrenics. *Journal of psychiatric research*, 44(16), 1158–62.
- 166 - Herken, H., Erdal, M. E., Böke, O., & Savaş, H. a. (2003). Tardive dyskinesia is not associated with the polymorphisms of 5-HT2A receptor gene, serotonin transporter gene and catechol-o-methyltransferase gene. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 18(2), 77–81.
- 167 - Lohoff, F. W. (2011). The future of psychiatric pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*, 12(7), 927–9.

