

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

**Monitorização da Efetividade e da Segurança da
Terapêutica Farmacológica do VIH/SIDA Baseada na
Evidência Farmacogenómica:
Revisão Sistemática da Literatura**

Patrícia Sofia Marques dos Santos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:

Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologias

**Monitorização da Efetividade e da Segurança da
Terapêutica Farmacológica do VIH/SIDA Baseada na
Evidência Farmacogenómica:
Revisão Sistemática da Literatura**

Patrícia Sofia Marques dos Santos

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação de:

Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha

Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva

2021

Monitorização da Efetividade e da Segurança da Terapêutica Farmacológica do VIH/SIDA Baseada na Evidência Farmacogenómica: Revisão Sistemática da Literatura

Declaração de Autoria de 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.

(Assinatura)

Outubro 2021

Copyright © Patrícia Sofia Marques dos Santos

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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 objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“You never fail until you stop trying.”

— Albert Einstein

Agradecimentos

Ao longo de todo este percurso académico muitos foram os desafios e as barreiras ultrapassadas. Após muito esforço e dedicação chegou ao fim mais uma etapa e só me resta agradecer àqueles que estiveram sempre lá para mim.

Aos meus pais e ao meu irmão, por serem os maiores pilares da minha vida e nunca me deixarem desistir. Por todo o amor, educação e valores que me passaram. Ainda não se inventaram palavras que possam descrever todo o meu agradecimento.

Ao Duarte, pela paciência, compreensão, ajuda e companheirismo. Por todo o carinho, apoio e motivação.

Aos meus avós, tios e primos, pelo apoio ao longo destes cinco anos e por acreditarem sempre em mim.

À Professora Doutora Ana Margarida Molhinho Advinha e à Professora Doutora Isabel Maria Júlio da Silva, orientadoras desta dissertação, pela inteira disponibilidade, dinâmica, paciência e sugestões. Pelo apoio contínuo ao longo de todo deste tempo e por me auxiliarem em todas as alturas, fossem elas mais ou menos desafiantes.

Aos elementos do projeto POCTEP - 4iE, por me fornecerem os dados já obtidos. Sem eles dificilmente este trabalho teria sido concluído com sucesso.

Às amigas nascidas e florescidas na Universidade do Algarve. Sem vocês não teria feito o mesmo sentido. Só tenho pena de não termos aproveitado os últimos anos da melhor forma, mas trago-vos sempre no coração. Obrigada!

A todos os que de alguma maneira contribuíram para a concretização desta etapa.

E por fim, a ti Patrícia, que te orgulhes do teu percurso e acima de tudo que faças aquilo que te deixa feliz.

O meu sincero agradecimento

Resumo

Introdução: A recente história do VIH (Vírus da Imunodeficiência Humana) afeta todo o mundo e representa uma das principais preocupações de saúde pública da OMS (Organização Mundial de Saúde). Apesar de complexo, o mecanismo de infeção é, atualmente, melhor conhecido, tendo-se conseguido desenvolver fármacos, com distintos locais de atuação no ciclo replicativo do vírus. Desta forma, o tratamento da infeção, ainda que não curativo, conta com múltiplas alternativas, visando regredir a progressão do vírus pelo organismo. Este tratamento leva, regularmente, à ocorrência de efeitos adversos ou falta de efetividade, culminando na não adesão à terapêutica, por parte dos doentes, ou até mesmo em toxicidade, antes de se alcançar a supressão virológica. Para isso, é fundamental garantir a efetividade e a segurança da terapêutica antirretroviral, individualmente, podendo isso ser efetuado a partir da identificação de biomarcadores farmacogenómicos que permitam prever a resposta ao fármaco, prevenindo tanto a ocorrência dos efeitos indesejados como a falta de efetividade. **Método:** O projeto dividiu-se em duas partes: i) atualização da base de dados com os biomarcadores farmacogenómicos identificados nos RCM (Resumo das Características do Medicamento) de antirretrovirais com AIM (Autorização de Introdução no Mercado) em Portugal; e ii) a elaboração de uma RSL (Revisão Sistemática da Literatura), com base nos dados obtidos da primeira fase, onde se objetivava identificar estudos que identificassem e descrevessem os biomarcadores encontrados nos RCM e outros potencialmente relevantes. **Resultados:** A maioria dos fármacos com AIM em Portugal continha, no seu RCM, informação farmacogenómica. O biomarcador mais vezes identificado, em RCM, foi o CYP3A (não especificado), contrariamente ao observado na literatura, onde se identificou o CYP2B6 como o biomarcador mais prevalente. A RSL revelou, ainda, a existência de outros biomarcadores relevantes, especialmente no caso do tenofovir. **Conclusão:** A maior parte das variantes necessita, ainda, de alguma investigação clínica, sendo que apenas um pequeno número é considerada aquando da prescrição destes fármacos. Além disso, a genotipagem não é uma prática comum, sendo necessário maiores incentivos e investimentos nesta área.

Palavras-chave: antirretrovirais, biomarcadores, efetividade, farmacogenómica, VIH/SIDA, segurança

Abstract

Introduction: The recent history of HIV (Human Immunodeficiency Virus) affects the entire world and represents one of the main public health concerns of WHO (World Health Organization). Despite being complex, the infection mechanism is currently better known, and it has been possible to develop drugs with different sites of action in the replication cycle of the virus. Thus, the treatment of the infection, although not curative, has multiple alternatives, aimed at regressing the progression of the virus through the body. This treatment regularly leads to the occurrence of adverse effects or ineffectiveness, culminating in non-adherence to therapy by patients, or even in toxicity, before achieving virological suppression. Therefore, it is essential to guarantee the effectiveness and safety of antiretroviral therapy, individually, and this can be done by identifying pharmacogenomic biomarkers that allow predicting drugs response, preventing both the occurrence of unwanted effects and lack of effectiveness. **Method:** The project was divided into two parts: i) update of the database with pharmacogenomic biomarkers identified in SPC (Summary of Drug Characteristics) of antiretroviral drugs with marketing authorization in Portugal; and ii) the elaboration of a systematic literature review, based on the data obtained from the first phase, which aimed to search studies that identified and described the biomarkers found in SPC and other potentially relevant ones. **Results:** Most drugs with marketing authorization in Portugal contained pharmacogenomic information in SPC. The most frequently identified biomarker in SPC was CYP3A (not specified), contrary to what is observed in the literature, where CYP2B6 was identified as the most prevalent biomarker. The systematic literature review also revealed the existence of other relevant biomarkers, especially in the case of tenofovir. **Conclusion:** Most variants need some clinical investigation, and only a small number are considered when prescribing these drugs. Furthermore, genotyping is not a common practice, requiring greater incentives and investments in this area.

Keywords: antiretrovirals, biomarkers, effectiveness, VIH/AIDS, pharmacogenomics, safety

Índice

Índice de Figuras.....	xvi
Índice de Tabelas.....	xvii
Lista de Abreviaturas e Convenções.....	xix
Introdução	1
1. Objetivos.....	1
1.1. Objetivo Geral	2
1.1.1. Objetivos Específicos.....	2
2. Estrutura da Dissertação	2
Capítulo 1: Enquadramento Teórico	
A. Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida.....	7
1.1. Considerações Gerais	7
1.1.2. Epidemiologia	8
1.2. Classificação e Origem do VIH	11
1.3. Diferenças entre o VIH-1 e VIH-2	14
1.4. Estrutura do VIH	15
1.4.1. Genoma do Vírus da Imunodeficiência Humana.....	16
1.5. Replicação Viral	18
1.5.1. Adesão e Entrada na Célula Hospedeira	19
1.5.2. Transcrição Reversa e Transporte para o Núcleo.....	20
1.5.3. Expressão Génica Precoce.....	21
1.5.4. Expressão Génica Tardia.....	23
1.5.5. Montagem e Libertação dos Viriões.....	24
1.6. Variabilidade do VIH-1.....	25
1.6.1. Tropismo Celular do VIH.....	26
1.6.2. Implicações da Variabilidade do VIH-1.....	29
1.7. Progressão da Infecção até à Doença	30
1.8. Marcadores Sanguíneos da Infecção	32
1.8.1. Classificação de Fiebig: Sistema de Estadiamento da Infecção	33
1.9. Vias de Transmissão e Sintomas.....	36
1.10. Profilaxia	37
1.10.1. Pré-exposição	38
1.10.2. Pós-exposição	38
1.11. Rastreio, Diagnóstico e Prognóstico.....	40
1.12. Monitorização	44

1.13. Tratamento Farmacológico	45
1.13.1. Custo Global dos Antirretrovirais	48
B. Farmacogenómica e Farmacogenética	50
1. Conceitos Gerais	50
2. O Papel e Importância da Farmacogenómica	54
3. Identificação de Marcadores Farmacogenómicos	56
3.1. Testes Farmacogenómicos	58
4. Integração da Farmacogenómica com Outras Áreas Disciplinares	60
4.1. Ética	61
4.2. Farmacovigilância	62
4.3. Farmacoeconomia	64
Capítulo 2: Orientações Terapêuticas e Base de Dados	
A. Orientações Terapêuticas e Base de Dados	69
2.1. Níveis de Evidência e Graus de Recomendação	69
2.2. Categorização dos Regimes Terapêuticos	70
2.2.1. Regimes Terapêuticos Recomendados	71
2.2.2. Outros Regimes Terapêuticos	72
2.3. Recomendações para Mudança da Terapêutica Antirretrovírica Combinada em Doentes Adultos e Adolescentes	73
2.3.1. Em Falência Terapêutica	73
2.3.2. Com Carga Vírica Suprimida (ARN-VIH-1 <50cópias/mL)	74
2.4. Abordagem Terapêutica Inicial da Infecção por VIH-1 no Adolescente e no Adulto – Norma da DGS 029/2017	75
2.5. Tratamento de Mulheres Grávidas ou que Tencionam Engravidar com Infecção pelo VIH.....	77
B. Base de Dados	78
Capítulo 3: Revisão Sistemática da Literatura	
A. Revisão Sistemática da Literatura	83
3.1. Objetivo	83
3.2. Questão de Investigação	83
3.2.1. Questão Geral.....	84
3.2.2. Questão Estruturada	84
3.3. Método	84
3.3.1. Critérios de Seleção	85
3.3.2. Pesquisa.....	85
3.3.3. Seleção dos Estudos	88
3.3.4. Processo de Recolha de Dados.....	89

3.3.5. Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos	89
3.4. Apresentação de Resultados	91
3.5. Discussão	138
3.5.1. Inibidores da Transcriptase Reversa - Análogos dos Nucleósidos	138
3.5.2. Inibidores da Transcriptase Reversa - Não Nucleósidos	150
3.5.3. Inibidores da Protease.....	164
3.5.4. Inibidores da Integrase.....	167
3.5.5. Antagonistas dos Recetores CCR5	170
3.5.6. Associação de Fármacos Antirretrovirais	171
3.5.7. Avaliação de Custo-Efetividade	183
3.6. Limitações.....	186
3.7. Considerações Finais	187
3.7.1. Recomendações	192
Capítulo 4: Considerações Finais e Perspetivas Futuras	
A. Conclusões	197
B. Perspetivas Futuras	198
Referências Bibliográficas	199
Apêndice I – Base de Dados Tratada	xxiii
Anexo I	xxv

Índice de Figuras

Figura 1.1: Número de mortes, por causa, a nível mundial, em 2017	9
Figura 1.2: Novos diagnósticos de infeção por VIH.....	10
Figura 1.3: Estrutura do vírus VIH.	16
Figura 1.4. Esquema representativo da sequência genómica do vírus VIH	18
Figura 1.5. Representação do ciclo replicativo do VIH.....	18
Figura 1.6. Adesão e entrada do vírus VIH na célula hospedeira.....	19
Figura 1.7. Funções da proteína Tat e Rev	22
Figura 1.8. Expressão dos genes tardia do VIH-1	23
Figura 1.9. Organização do genoma e produtos do gene.	24
Figura 1.10. Fases iniciais da montagem dos retrovírus.	25
Figura 1.11. Evolução da infecção, não tratada, por VIH e mudanças após a terapia instituição da terapêutica antirretroviral.....	30
Figura 1.12. Marcadores da infeção pelo VIH na corrente sanguínea	33
Figura 1.13. Estádios da infeção recente pelo VIH-1.....	35
Figura 1.14. Evolução dos marcadores biológicos e tempo de início	40
Figura 1.15. Alvos terapêuticos dos antirretrovirais no ciclo replicativo do VIH.	46
Figura 1.16. Cronologia de desenvolvimento de fármacos antirretrovirais.....	48
Figura 1.17. Gráfico relativo ao custo por regime posológico de tratamento do VIH, no período de janeiro a setembro de 2020	50
Figura 1.18. Comparação entre modelo tradicional de desenvolvimento clínico vs aplicação de ferramentas de precisão	53
Figura 1.19. Estratégias de identificação de marcadores farmacogenómicos.....	59
Figura 1.20. Correlação da farmacogenómica com outras disciplinas.....	61

Índice de Tabelas

Tabela 1.1. Co-recetores de superfície específicos para determinada célula. Adaptado de (69).....	27
Tabela 1.2. Classificação de Fiebig para Estagiamento Laboratorial da Infecção pelo VIH	33
Tabela 1.3. Características dos principais testes aplicados para rastreio e diagnóstico do VIH/SIDA....	42
Tabela 1.4. Fármacos antirretrovirais direcionados para o tratamento do VIH/SIDA, organizados de acordo com a sua classe terapêutica.	47
Tabela 2.1. Categorização das Recomendações	70
Tabela 2.2. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes recomendados	71
Tabela 2.3. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2: regimes terapêuticos.....	72
Tabela 2.4. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: outros regimes.....	73
Tabela 2.5. Substituições de associações terapêuticas que poderão ser adotadas no caso de se pretender uma redução do número de comprimidos e/ou do número de doses, num regime de simplificação da terapêutica.	74
Tabela 2.6. Esquemas terapêuticos recomendados para TARc	76
Tabela 2.7. Cenários para grávidas ou mulheres que planeiam engravidar	77
Tabela 3.1. Fármacos e as suas respetivas expressões de pesquisas, utilizadas para extração dos artigos da base de dados PubMed	86
Tabela 3.2. Níveis de Evidência Científica de acordo com o OCEBM.	90
Tabela 3.3. Frequência absoluta dos artigos encontrados, na plataforma PubMed, para cada um dos fármacos, organizados por código ATC	93
Tabela 3.4. Frequência absoluta dos biomarcadores encontrados nos RCMs e utilizados para construção das expressões de pesquisa	94
Tabela 3.5. Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador	95
Tabela 3.6. Identificação dos estudos selecionados para a presente RSL	97
Tabela 3.7. Caracterização dos diversos estudos incluídos na atual RSL.....	110
Tabela 3.8. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 1 de 6.....	119
Tabela 3.9. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 2 de 6.....	121
Tabela 3.10. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 3 de 6.....	123
Tabela 3.11. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 4 de 6.....	125
Tabela 3.12. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 5 de 6.....	127
Tabela 3.13. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos, parte 6 de 6.....	129
Tabela 3.14. Número de artigos encontrados correspondentes a cada par fármaco/biomarcador e os seus outcomes.....	130
Tabela 3.15. Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos identificados na RSL	133

Lista de Abreviaturas e Convenções

ABC – Abacavir

Ac – Anticorpo

ACSS – Administração Central do Sistema de Saúde

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ADNc – Ácido Desoxirribonucleico complementar

ADNcd – Cadeia Dupla de Ácido Desoxirribonucleico

ADNcs – Cadeia Simples de Ácido Desoxirribonucleico

Ag – Antigénio

AMPc – Monofosfato de Adenina Cíclico

APOBEC – *Apolipoprotein B-editing catalitic polypeptide*

ARN – Ácido Ribonucleico

ARNcs – Cadeia Simples de Ácido Ribonucleico

ARNm – Ácido Ribonucleico Mensageiro

ARNt – Ácido Ribonucleico de Transferência

ATC – *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*

ATP – *Adenosine Triphosphate*

AUC – *Area under curve*

AUE – Autorização de Utilização Excepcional

BCRP – *Breast Cancer Resistance Protein*

CA – Cápside

CAR – *Chimeric Antigen Receptor*

CMSP – Células Mononucleadas do Sangue Periférico

CNV – *Copy Number Variation*

Comp – Comprimido

DGS – Direção-Geral da Saúde

DOI – *Digital Object Identifier*

EACS – *European AIDS Clinical Society*

EFV – Efavirenz

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FV – Farmacovigilância

GALT – *Gut-Associated Lymphoid Tissue*

gp-P – Glicoproteína P

GST – Glutathione S-transferase

h – Hora

HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*

HDL – *High-density lipoprotein*

HLA – *Human Leukocyte Antigen*

HSR – Hipersensibilidade

IF – Inibidores de Fusão

Ig – Imunoglobulina

IN – Integrase

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

INNTR – Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa

INSA – Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

INTR – Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa

IP/r – Inibidores da Protease Pontenciado

IP – Inibidores da Protease

IDP – Difosfato de Inosina

IMP – Monofosfato de Inosina

ITP – Trifosfato de Inosina

ITPA – Trifosfato de Inosina Pirofosfatase

Kb – kiloBite

LDL – *Low-density lipoprotein*

LTNP – *Long-term Nonprogressors*

LTR – *Long Terminal Repeat*

MA – Matriz

MHC – *Major Histocompatibility Complex*

μL – Microlitro

mg – Miligrama

mg/dia – Miligrama por dia

mg/kg – Miligrama por quilograma

mL – Mililitro

mL/min – Mililitro por minuto

mm³ – Milímetro Cúbico

MRP – Proteína associada à Resistência de Múltiplos Fármacos

N/A – *Not Available* ou *Not Applicable*

NC – Nucleocápside

Nef – *Negative Factor*

NET – Necrólise Epidérmica Tóxica

NF-κB – *Nuclear factor kappa B*

NVP – Nevirapina

nm – Nanómetro

nRTI – Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos

OATP – Polipeptídeo de Transporte de Aniões Orgânico

OCEBM – *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*

OCT – *Organic Cation Transporter*

OE – Orçamento de Estado

OMS – Organização Mundial de Saúde

ORFs – *Open Reading Frames*

PBS – *Primer Binding Site*

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

PEP – Profilaxia de Pós-Exposição

PIC – *Pre-Integration Complex*

PMID – *PubMed Identification*

POCTEP – Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal

PPENO – Profilaxia Pós Exposição Não Ocupacional

PPEO – Profilaxia Pós Exposição Ocupacional

PPT – Fragmento de Polipurinas

PR – Protease

PrEP – Profilaxia Pré-Exposição

PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement*

PXR – Recetor Pregnano X

RAM – Reações Adversas Medicamentosas

RCT – *Randomized Controlled Trials*

RDC – Relação Concentração-Dose

RER – Retículo Endoplasmático Rugoso

Rev – *Anti-repression trans-activator protein*

RMP – *Risk Management Plan*

RNA – *Ribonucleic Acid*

RRE – *Rev response element*

RSL – Revisão Sistemática da Literatura

RT – *Reverse Transcription*

RT-PCR – *Reverse Transcription–Polymerase Chain Reaction*

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde

SJS – Síndrome de Steven-Johnson

SNC – Sistema Nervoso Central

SNP – *Single Nucleotide Polymorphism*

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SPMS – Serviços Partilhados do Ministério da Saúde

SU – Proteína de Superfície

Tat – *Trans-Activator of Transcription*

TARc – Terapêutica Antirretroviral Combinada

T_{CM} – *Central Memory T-cells*

TDF – Tenofovir

TK – Tirosina Cinase

TM – Proteína transmembranar

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

T_{TM} – *Transitional Memory T-cells*

UE – União Europeia

UGT – Glucuronosiltransferase

UNAIDS – *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*

VCCs – *Virus-Containing Compartments*

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

Vif – *Viral infectivity factor*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VIS – Vírus da Imunodeficiência Símia

VIS_{cpz} – Vírus da Imunodeficiência Símia *de Chimpanzees*

VIS_{gor} – Vírus da Imunodeficiência Símia do Gorila

VIS_{smm} – Vírus da Imunodeficiência Símia *de Sooty Mangabey Monkeys*

Vpr – *Viral Protein R*

Vpu – *Viral protein U*

Introdução

A história do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) pode ser considerada recente, dado que foi apenas em 2008 que se confirmou que este vírus teve origem nos chimpanzés selvagens nos Camarões, África. Desde há muito que se sabe que estes animais têm uma variante própria deste vírus, designada Vírus da Imunodeficiência Símia (VIS), no entanto, até ao momento, só tinha sido detetada em primatas em cativeiro e era desconhecida a sua prevalência em chimpanzés no seu *habitat* natural (1).

Em humanos existem dois lentivírus (VIH-1 e VIH-2) que causam a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), constituindo esta doença um importante problema de saúde pública a nível mundial, principalmente nas últimas quatro décadas (2). Quando esta infeção apareceu era considerada mortal, porém, atualmente, é reconhecida como uma doença crónica, sendo que não existe, até ao momento, uma cura conhecida (3).

A abordagem farmacológica para a infeção por VIH passa, principalmente, pelo uso de terapêutica antirretroviral, normalmente, combinada. Embora este tratamento não seja curativo, tal como já referido, proporciona aos indivíduos seropositivos uma maior esperança de vida, acrescida não só de melhores resultados em saúde, mas também de um aumento considerável da qualidade dos anos vividos (4,5).

Nos doentes seropositivos para o VIH, os problemas relacionados com a efetividade e a segurança da terapêutica antirretroviral são comuns, diminuindo a qualidade de vida do indivíduo e promovendo o insucesso terapêutico (6). Assim, deve trabalhar-se, juntamente com o doente, de modo a garantir que existe uma boa adesão à terapêutica, dado que o não cumprimento do regime terapêutico pode contribuir para o aparecimento de resistências, bem como para a destruição do sistema imunitário do indivíduo (5). No entanto, importa ainda realçar a variabilidade inter e intraindividual de cada pessoa. Estas diferenças poderão levar a que as doses definidas como padrão (doses recomendadas) sejam inseguras (p.e. surgimento de reações adversas) ou não efetivas (p.e. diminuição ou ausência de efetividade terapêutica), consoante as características genéticas do indivíduo em questão (7).

Deste modo, a farmacogenómica, uma área em ascensão que combina a farmacologia com a genética e ajuda a avaliar o papel desta na resposta dos doentes à medicação, através da utilização de biomarcadores, permite individualizar o tratamento antirretroviral, com o objetivo de melhorar a adesão ao tratamento e de minimizar a probabilidade de eventos adversos. Além de poder representar um aporte à efetividade do tratamento, a aplicação desta área emergente no tema atual resulta, ainda, no aumento da qualidade de vida dos doentes e numa mais valia em termos económicos (8).

1. Objetivos

O presente trabalho dividiu-se em três partes:

- i. Pesquisa introdutória ao tema, conjuntamente com o pedido de acesso a protocolos hospitalares atuais relacionados com a terapêutica VIH/SIDA;

- ii. Atualização da base de dados descritiva dos biomarcadores farmacogenómicos identificados nos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) da classe dos antirretrovirais, específicos para VIH/SIDA, com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal;
- iii. Elaboração da revisão sistemática da literatura (RSL), objetivando-se analisar a informação disponível na literatura internacional, tanto a nível dos biomarcadores identificados inicialmente em RCM, como de outros não descritos e só posteriormente identificados nos registos obtidos.

1.1. Objetivo Geral

O objetivo geral deste trabalho consistiu em identificar, descrever, caracterizar e classificar a evidência científica associada à utilização de biomarcadores farmacogenómicos na abordagem farmacológica da infeção VIH/SIDA.

1.1.1. Objetivos Específicos

- i. Atualizar a base de dados com a informação farmacogenómica presente nos RCM dos antirretrovirais para o tratamento da infeção do VIH/SIDA com AIM em Portugal;
- ii. Aplicar essa informação numa RSL, através de expressões de pesquisa sistemáticas e explícitas, de forma a obter a melhor evidência científica disponível na literatura internacional acerca dos biomarcadores farmacogenómicos estudados no contexto da infeção VIH/SIDA;
- iii. Comparar a informação obtida na RSL com a inicialmente extraída dos RCM;
- iv. Reunir a melhor evidência científica referente aos biomarcadores farmacogenómicos no tratamento antirretroviral VIH/SIDA;
- v. Elaborar recomendações com base nos resultados obtidos.

2. Estrutura da Dissertação

Esta dissertação divide-se em quatro capítulos principais, os quais se subdividem em tópicos específicos.

O Capítulo 1 refere-se ao enquadramento teórico. O Capítulo 2 aborda as orientações terapêuticas direcionadas à infeção por VIH/SIDA e refere-se, brevemente, à base de dados de biomarcadores farmacogenómicos contidos nos RCM dos antirretrovirais, utilizada para iniciar este projeto. O Capítulo 3 diz respeito à RSL propriamente dita, onde se inclui a discussão dos resultados obtidos. Por fim, o Capítulo 4 refere-se às conclusões, recomendações e perspetivas futuras.

i. **Capítulo 1:** Enquadramento Teórico

Neste tópico encontra-se o enquadramento teórico ao tema, ou seja, a apresentação da infeção e doença VIH/SIDA bem como da sua respetiva terapêutica. Está dividido em dois tópicos principais:

- No **tópico A** – Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida SIDA – é desenvolvida uma breve revisão relativamente à infeção pelo VIH e

posterior desenvolvimento de SIDA, como epidemiologia, descrição do mecanismo de replicação viral, sinais e sintomas, medidas profiláticas e tratamento farmacológico disponível. No **tópico B – Farmacogenómica e Farmacogenética** – abordam-se conceitos relacionados com a Farmacogenómica e Farmacogenética, onde se inclui uma breve introdução e caracterização dos biomarcadores farmacogenómicos e a integração desta área clínica com outras disciplinas.

ii. **Capítulo 2:** Orientações Terapêuticas e Base de Dados

Este é o capítulo dedicado às recomendações, nacionais e internacionais, para o tratamento do VIH/SIDA e onde se descreve a base de dados utilizada para a elaboração deste projeto. Nesta base é possível encontrar os fármacos antirretrovirais direcionados para o tratamento em questão e a informação farmacogenómica encontrada nos RCM. Importa referir que a base de dados, durante este projeto foi atualizada no decorrer deste projeto, de modo a aferir as expressões de pesquisa utilizadas na RSL.

iii. **Capítulo 3:** Revisão Sistemática da Literatura

Este capítulo é dedicado à realização da RSL, utilizando a informação farmacogenómica obtida no Capítulo 2. Divide-se em vários tópicos, nomeadamente, o método utilizado, a apresentação de resultados e a sua posterior discussão, a qual foi completada com a informação obtida ao longo de todo o processo de estudo. São também descritas algumas limitações detetadas aquando da realização deste estudo. Para rematar este capítulo, retiraram-se considerações gerais em concordância com os principais pontos-chave dos resultados obtidos e apresentaram-se, ainda, algumas recomendações com base na informação descrita.

iv. **Capítulo 4:** Conclusões e Perspetivas Futuras

Por fim, neste capítulo é elaborada uma conclusão global do trabalho desenvolvido, seguida das perspetivas futuras. Divide-se em dois tópicos: **A – Conclusões; B – Perspetivas Futuras.**

O presente estudo foi desenvolvido no âmbito de um Projeto de Organização e Cooperação Transfronteiriça Espanha Portugal (POCTEP), uma parceria entre a Universidade de Évora e a Universidade da Extremadura, resultando na elaboração da presente tese conducente à obtenção do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Universidade do Algarve.

Capítulo 1: Enquadramento Teórico

A. Vírus da Imunodeficiência Humana e Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida

1.1. Considerações Gerais

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), identificado pela primeira vez em 1981, é o agente infeccioso que causa a Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida (SIDA) e pode ficar, na forma latente, no organismo humano, durante muitos anos sem que haja manifestação de sinais ou sintomas da presença do vírus nas células do indivíduo. Este vírus afeta as células do sistema imunitário, diminuindo as defesas do organismo e tornando-o mais suscetível a outras infecções e doenças (9,10). Importa desde logo salientar que VIH e SIDA não são sinónimos, mas sim a infeção e a doença por ela originada (11).

Aquando do seu surgimento esta infeção foi considerada fatal, porém, nos dias de hoje assume-se já como uma doença crónica. Embora não tenha sido ainda encontrada uma cura, já é possível controlar a sua progressão e complicações mediante a implementação de regimes terapêuticos que em muito têm contribuído para o aumento da sobrevivência. (3). O VIH é a causa de uma das epidemias mais mortais e persistentes da humanidade e, conseqüentemente, uma das principais preocupações da Organização Mundial de Saúde (OMS), pelo facto de ter sido considerado um grave problema de saúde pública (9).

Quanto à SIDA, ela corresponde ao estadio final da doença infecciosa causada pelo VIH, havendo, na maioria dos casos, a manifestação de múltiplas infeções e doenças (incluindo tumores), potencialmente fatais, que ocorrem quando o VIH invade de forma severa o sistema imunitário, fragilizando-o (9,10,12). Assim, a conseqüente destruição da capacidade de defesa do organismo, permite que as chamadas “doenças oportunistas”, doenças que normalmente não afetariam indivíduos com um sistema imunitário funcional, se instalem (10).

Caso a pessoa infetada com VIH não receba tratamento, esta passa, geralmente, por três estadios de infeção. O primeiro é considerado a fase aguda da infeção por VIH, em que as pessoas apresentam um número elevado de partículas virais no sangue, sendo este o período de maior contágio. Já o segundo estadio, chamado, também, infeção assintomática ou latência clínica, corresponde à infeção crónica por VIH, onde o vírus embora ativo, se reproduz em níveis muito baixos. Nesta fase, pode também ocorrer a transmissão do VIH, sendo que no final da mesma, a carga viral (quantidade de VIH no sangue) aumenta e a contagem de células CD4+ diminui. Se o tratamento não for implementado os sintomas vão aumentando, quer em número quer em intensidade, ao longo deste estadio e a pessoa passa para o terceiro e último patamar da infeção. Esta é considerada a fase mais grave, sobretudo devido à enorme possibilidade de ocorrência de doenças oportunistas, sendo aqui que se atinge a SIDA (13).

No entanto, a maioria das pessoas não chega a desenvolver SIDA. A existência de um diagnóstico precoce, assim como do respetivo tratamento farmacológico, ainda que não curativo, permite que a doença não se instale de modo tão rápido e que a sua progressão seja mais lenta. Para além disso, há ainda a realçar a evolução do conhecimento relativo a esta condição clínica e às terapêuticas disponíveis, desde o aparecimento do primeiro caso de VIH em humanos (13).

De facto, sabe-se, hoje em dia, que é possível adquirir a infeção por VIH sem desenvolver SIDA, sendo que esta só aparece quando já ocorreu a degradação progressiva do sistema imunitário, diminuindo as defesas do organismo contra outras doenças que, normalmente, não afetam indivíduos imunocompetentes. Este estado é, geralmente, atingido muito mais tarde e apenas no caso da pessoa não receber tratamento farmacológico. Assim, a SIDA só costuma ser diagnosticada quando começam a surgir doenças oportunistas ou quando os valores dos parâmetros laboratoriais se encontram bastante alterados (14,15).

De referir ainda que, o tempo que decorre entre a entrada do vírus no organismo e o diagnóstico da complicação da infeção por VIH, ou seja, a SIDA, depende dos cuidados e dos apoios de que a pessoa infetada dispuser (14).

1.1.2. Epidemiologia

Segundo a OMS, no fim do ano de 2019, existiam 36,2 milhões de adultos e 1,8 milhões de jovens (com idades inferiores a 15 anos) com VIH/SIDA, perfazendo um total, de aproximadamente 38 milhões de pessoas, em todo o mundo. Relativo ao mesmo ano, estima-se que cerca de 1,7 milhões de novas infeções por VIH tenham sido adquiridas a nível mundial (1,5 milhões de adultos e 150 mil jovens), o que face a 2010 representa um decréscimo de 23% (16). Note-se que, segundo a UNAIDS, uma nova infeção é definida como “incidência estimada de VIH” e diz define-se como o *“número de pessoas, estimado, que adquiriram o vírus, durante um determinado período, por exemplo, um ano, que é diferente do número de pessoas diagnosticadas com VIH durante um ano, já que algumas pessoas podem ter a infeção, mas não sabem”* (16).

Quanto ao número de óbitos, verificam-se cerca de 1 milhão de mortes/ano por VIH/SIDA, sendo que, em alguns países esta infeção/doença chega a ser mesmo a principal causa de morte. A título de exemplo, na África Subsaariana, a doença tem um grande impacto nos resultados em saúde, o que se reflete principalmente na expectativa de vida nas últimas décadas. São vários os fatores que podem estar associados a esta mortalidade, como a falta de cuidados aquando das relações sexuais, a falta de informação e de acesso a dispositivos médicos, como o preservativo, ou maiores dificuldades no acesso aos cuidados de saúde, entre outros (17,18).

De acordo com o *Global Burden of Disease (2017)*, o VIH/SIDA representou a terceira doença infecciosa mais letal (aproximadamente 954,5 mortes), entre um total de 282 causas de morte estudadas, em 195 países e territórios, a nível mundial (Figura 1.1) (17,18).

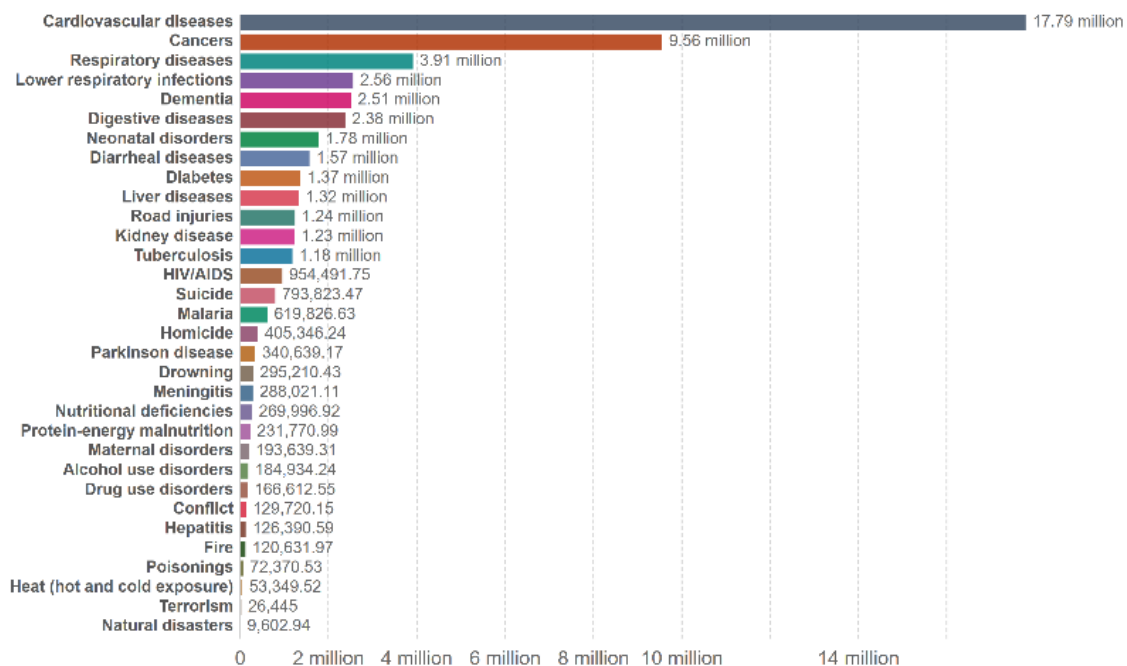


Figura 1.1: Número de mortes, por causa, a nível mundial, em 2017 (17).

Segundo a OMS, em 2019 registaram-se cerca de 700 mil mortes por VIH/SIDA. Embora três vezes maior do que a meta estabelecida pela *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)* (2020), verificou-se, uma redução de aproximadamente 39% do número de óbitos anuais por esta infeção, comparativamente a dados do ano de 2010, o que revela um progresso lento no que respeita à prevenção da transmissão (16,19).

Ainda que a implementação do tratamento farmacológico represente uma estratégia global para erradicar a infeção por VIH/SIDA, é importante referir que no final de 2019 foram registadas, a nível mundial, 25,4 milhões de pessoas infetadas (67%) e que conseguiram ter acesso à terapia antirretroviral (TARV), o que significa, que ainda existem 12,6 milhões de pessoas sem qualquer tratamento (16). Desta forma, a UNAIDS definiu que até 2020 se atingisse a meta 90-90-90, ou seja, que 90% de todas as pessoas com VIH tivessem o diagnóstico da infeção, que 90% de todas as pessoas diagnosticadas recebessem TARV e que 90% de todas as pessoas que recebessem TARV atingissem a supressão viral, isto é, tivessem uma carga viral indetetável. Neste contexto, em 2019, foi observado que 81% das pessoas infetadas com VIH sabiam do seu diagnóstico, 67% estavam a receber TARV e, apenas, 69% atingiram a supressão viral (16). Esta mesma organização voltou a estabelecer novas metas 95-95-95, a cumprir até 2025, caso contrário projeta-se a sua concretização até 2030. Com esta

nova meta pretende-se reduzir a incidência para 200 mil novas infeções em adultos, bem como combater a discriminação e o preconceito relacionados com o VIH/SIDA, a nível mundial (20).

No que diz respeito à situação europeia, segundo o último relatório da OMS (2020), registaram-se, em 2019, 24 801 novos diagnósticos de VIH (18 588 casos em homens e 6 086 casos em mulheres), notificados em 30 países. Tal como nos anos anteriores, verifica-se um número de diagnósticos de infeção superior nos homens face às mulheres, com um rácio de 3,1. Os países onde esta diferença foi mais acentuada foram a Croácia (rácio 19,4) e a Hungria (rácio 13,0). No período entre 2010 e 2019, o número de casos diagnosticados diminuiu ao longo dos anos, apesar de se ter mantido a taxa de rastreio, sendo este um fator positivo. Quanto ao modo de transmissão em países com as maiores proporções entre homens e mulheres, predominou o fator das relações sexuais desprotegidas entre homens (Figura 1.2) (21).

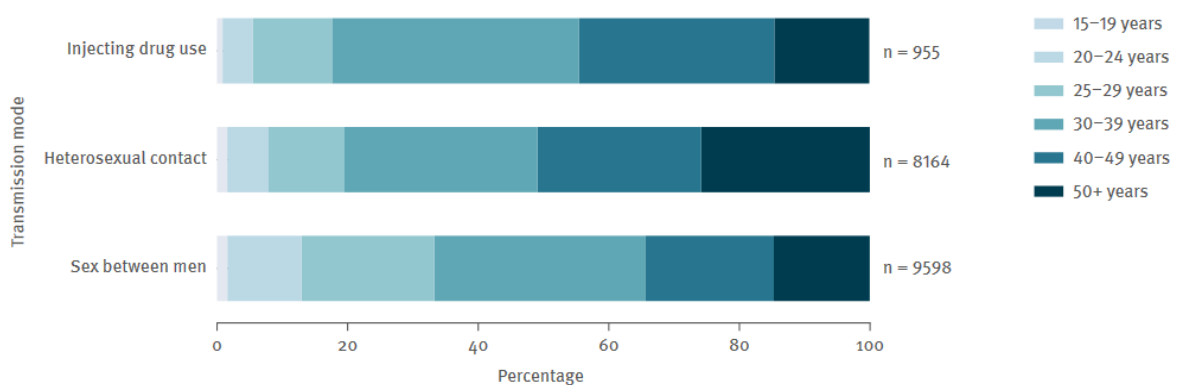


Figura 1.2: Novos diagnósticos de infeção por VIH, baseado no grupo etário e modo de transmissão (21).

Apesar das melhorias significativas no diagnóstico precoce, 2 772 diagnósticos de doença SIDA foram reportados por 29 países da Europa, em 2019, o que representa uma taxa bruta de 0,5 casos por 100 000 habitantes, registando-se a taxa mais elevada na Letónia (4,7 por 100 000 habitantes, o que equivale a 90 casos). Desde o início da epidemia de VIH até ao final de 2019, o total acumulado de pessoas com diagnóstico de VIH/SIDA na Europa foi de 367 890 casos (21).

Quanto ao registo de óbitos relacionados com a infeção por VIH/SIDA, desde 2010 que este número tem vindo a diminuir constantemente. O total acumulado de casos fatais relatados por causas relacionadas com a infeção VIH/SIDA, até o final de 2019, foi de 196 164 mortes (21).

Relativamente ao cenário português, todos os anos a Direção-Geral da Saúde (DGS) em colaboração com o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) divulgam um relatório a respeito da situação da infeção VIH/SIDA em Portugal. Segundo o último relatório publicado (2020), em 2019 foram diagnosticados 778 novos casos (todos em adultos, ou seja, não há reporte de casos em crianças neste ano) de infeção por VIH em Portugal, o que equivale a uma taxa de 7,6 casos/100 mil habitantes.

Para além desses casos, notificaram-se, no mesmo ano, 172 novos casos de SIDA, novamente todos em adultos, e 197 óbitos com causas relacionadas com a infeção VIH/SIDA. Posto isto, entre 1983 até ao final do ano de 2019, registava um total acumulativo de 61 433 casos de infeção por VIH, dos quais 22 835 já estavam na fase mais avançada da infeção (desenvolvimento de SIDA), tendo sido notificados 15 213 óbitos. A maioria dos casos registou-se em homens (69,3%), a mediana de idade à data do diagnóstico foi de 38 anos e os novos diagnósticos ocorreram, na sua grande parte, em residentes na Área Metropolitana de Lisboa (taxa de diagnóstico de 13,7 casos/100 mil habitantes) (22).

1.2. Classificação e Origem do VIH

O VIH pertence à classe *Revtraviricetes*, ordem *Ortervirales*, família *Retroviridae*, sub-família *Orthoretrovirinae*, género *Lentivirus* e ao sub-género dos *Lentivirus* dos Primatas. Existem dois tipos, o VIH-1 e o VIH-2, e ambos são agentes causais da SIDA (23).

O termo *Retrovírus* representa um vírus que tem como material genético ácido ribonucleico (ARN), ao invés de ácido desoxirribonucleico (ADN), e que tem capacidade de realizar uma cópia do seu material genético transformando-o em ADN, quando infeta uma célula. Esta cópia de ADN, obtida a partir do ARN do vírus, através da enzima transcriptase reversa, acaba por ser inserida no ADN da célula hospedeira, de modo que, cada vez que a célula se divide, ela replica a cópia de ADN do vírus e começa a expressar o ARN viral. Parte desse ARN acaba por ser traduzido em proteínas virais, as quais são essenciais para empacotar o retrovírus, enquanto o restante representa o genoma viral, que acaba por ser agrupado em partículas virais, sendo, posteriormente, excretado dessa célula para ir infetar outras e, desta forma, apoderar-se do organismo humano (24). Importa referir que estes retrovírus têm sido cada vez mais encontrados em várias espécies de vertebrados, tanto em animais como no Ser Humano, estando associados a uma ampla variedade de doenças (doenças severas, doenças autoimunes, síndromes de imunodeficiência, anemias aplásticas e hemolíticas, doenças ósseas e articulares e doenças do sistema nervoso) (25).

Devido ao mecanismo replicativo deste tipo de vírus, bem como à sua capacidade de integração nas células hospedeiras, a aposta na utilização de retrovírus como adjuvantes para terapia génica tem crescido gradualmente, funcionando como veículo terapêutico. Para isto ser possível, são removidos todos os genes que permitem que o retrovírus se replique e são substituídos por um gene de interesse (normalmente um gene que está ausente na célula específica em estudo – o alvo) (24).

Em 1981 foi oficialmente reportado o primeiro caso de VIH, em Los Angeles, nos Estados Unidos da América (EUA). Na altura, este acontecimento foi registado como sendo uma pneumonia, chamada de pneumonia por *Pneumocystis carinii*, que atingia jovens homossexuais, saudáveis (26). O número de homens jovens que adquiriam infeções oportunistas pouco comuns e doenças malignas raras era

elevado (27). A SIDA foi, assim, pela primeira vez definida em 1982. Nos dias de hoje, sabe-se que foram descritos casos esporádicos de SIDA anteriores ao ano de 1970, no entanto, foi durante a década de 1980 que a infeção se tornou um grave problema de saúde pública, tendo-se propagado muito rapidamente por todo o mundo. Em Portugal, o primeiro caso de VIH foi relatado somente em 1983 (26,28), sendo também nesse ano que o vírus foi isolado e que a população global tomou conhecimento desta nova condição e preocupação sanitária a nível internacional (29).

Só em 2008 é que se confirmou a origem deste vírus – os chimpanzés selvagens na região dos Camarões, em África. Desde há muito que se sabe que estes animais têm uma variante própria do vírus da SIDA, designada Vírus da Imunodeficiência Símia (VIS), embora, até ao momento, só tivesse sido detetada em primatas em cativeiro, desconhecendo-se a prevalência do vírus em chimpanzés no seu *habitat* natural (1). Apesar de ambos os vírus (VIS e VIH) se agruparem numa única linhagem filogenética dentro dos *lentivirus*, surpreendentemente, o VIS parecia não ser patogénico nos seus hospedeiros naturais (chimpanzés), contrariamente ao que se observava com o VIH no Ser Humano (27). Dos muitos lentivirus que foram identificados em primatas, o *VIS_{cpz}* (Vírus da Imunodeficiência Símia *de Chimpanzees*) tem sido o de maior interesse devido à sua íntima relação genética com o VIH-1. Pensa-se que o vírus primata possa ter sido transmitido aos seres humanos enquanto estes caçavam chimpanzés para obterem carne para a sua alimentação, após contacto com o sangue do animal infetado (13,27).

Vários estudos sobre a SIDA apontam que o VIH, mais propriamente a variante 1 (VIH-1), está presente no Ser Humano desde, pelo menos, a década de 1950. Uma equipa de investigação, de Nova Iorque, liderada por David Ho, diretor do *Aaron Diamond AIDS Research Center*, analisou o plasma de um homem, residente na República Democrática do Congo, em 1959. Esta amostra revelou a presença de anticorpos anti-VIH, levando a crer a presença do vírus no organismo do indivíduo em questão. Posteriormente, foi utilizada uma técnica extremamente sensível, chamada reação da polimerase em cadeia (PCR - *Polymerase Chain Reaction*), com o objetivo de detetar e amplificar pequenas quantidades de material genético do VIH na amostra. Conseguiram obter quatro pequenos fragmentos, o que representa cerca de 15% do genoma completo do VIH-1 (30).

O VIH-1 compreende quatro linhagens distintas, resultando cada uma delas da transmissão independente entre espécies, designadas grupos M, N, O e P. Porém, importa referir que todos estes grupos são capazes de atacar e diminuir as células T CD4 e levar ao desenvolvimento de SIDA, diferindo apenas na sua distribuição na população humana, a nível mundial. O primeiro grupo a ser descoberto foi o grupo M e representa a forma pandémica do VIH-1, visto que foi esta variante que infetou milhões de pessoas e foi encontrada em praticamente todos os países do mundo. O grupo O foi descoberto em

1990 e representa menos de 1% das infeções globais por VIH-1, sendo muito menos prevalente do que o grupo M, estando restrito a países como Camarões, Gabão e limítrofes. Em 1998, foi identificado o grupo N, do qual, até 2011, só tinham sido declarados 13 casos de infeção, todos eles na região dos Camarões. Por fim, entre os quatro, o grupo menos prevalente é o P, o qual foi descoberto em 2009, numa mulher, que embora natural dos Camarões, residia em França (27). Todavia até ao momento só foram encontrados e registados dois casos com este tipo de vírus VIH-1 (30,31).

A partir de estudos filogenéticos, concluiu-se que os grupos N e M do VIH-1 tiveram origem em chimpanzés, estando ambos relacionados com os *VIS_{cpz}*, com *habitat* natural no sul dos Camarões. Pensa-se que o grupo N seja originário das proximidades da Floresta Dja, no centro-sul do mesmo país, enquanto o grupo M surgiu próximo dos rios Boumba, Ngoko e Sangha, a sudeste. Quanto ao grupo P e O, os dados apontam para uma relação com *VIS_{cpz}*, na África Centro-Oeste, e origem em gorilas e/ou chimpanzés (30).

Em 1985/1986, foi descoberto um segundo vírus da SIDA, o VIH-2, por uma equipa luso-francesa, liderada por Odette Ferreira (1925-2018), – farmacêutica, investigadora e professora catedrática na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, – no Instituto Pasteur em Paris (32,33). Foram observadas baixas taxas de transmissão do VIH-2 e uma ausência quase completa de transmissão do vírus de mãe para filho, sendo essa uma das razões apontadas para as baixas cargas virais do VIH-2, quando comparado com indivíduos infetados com o VIH-1 (27). Como já seria expectável, a história natural da infeção pelo VIH-2 difere, consideravelmente, da história do VIH-1, uma vez que o VIH-2 é derivado de um lentivírus primata muito diferente daquele que deu origem ao VIH-1. Segundo estudos filogenéticos, acredita-se que o VIH-2 tenha tido origem no *VIS_{smm}* (vírus da imunodeficiência símia de *sooty mangabey monkeys*), o que foi confirmado na África Ocidental, região onde estes macacos são frequentemente caçados, por humanos, dado serem considerados pragas agrícolas. Verificou-se que os indivíduos desta zona continham estirpes do VIH-2, cujas infeções se assemelhavam bastante a infeções *VIS_{smm}* circulantes nos primatas locais (30,31).

À semelhança do VIH-1, as linhagens descobertas do VIH-2, até 2001, foram denominadas por grupos de A a H, embora apenas dois grupos sejam considerados relevantes (o A, descoberto em toda a África Ocidental, e o B, prevalente na Costa do Marfim). Todos os outros, devido à sua natureza pontual, são considerados como representativos de transmissões sem resultado infeccioso. No entanto, em 2008, o grupo F foi identificado num indivíduo, da zona da Serra Leoa, local onde já tinha sido encontrada esta variante, associada a contagens muito reduzidas de células T CD4 e cargas virais elevadas. Atualmente, pouco se sabe acerca desta variante, permanecendo a incógnita se se encontra amplamente distribuída na espécie humana ou não (30,31).

1.3. Diferenças entre o VIH-1 e VIH-2

O VIH-1 e o VIH-2 são considerados dois vírus diferentes, estimando-se que cerca de 55% do VIH-2 seja geneticamente distinto do VIH-1. No entanto, apresentam algumas semelhanças, nomeadamente a nível da estrutura base dos genes, modo de transmissão, vias de replicação intracelular e manifestações clínicas, já que ambos os vírus, na ausência de tratamento farmacológico, levam, mais cedo ou mais tarde, ao desenvolvimento de SIDA (34). Por outro lado, e devido ao facto de serem vírus díspares, existe a produção de anticorpos diferentes, por parte do hospedeiro, tendo sido já desenvolvidos testes que permitem a distinção específica destes anticorpos e, conseqüentemente, do tipo de vírus (35).

O VIH-1 é o tipo de vírus mais predominante, uma vez que é o responsável por cerca de 95% de todas as infeções, a nível mundial, enquanto o VIH-2 é caracterizado por uma menor transmissibilidade e uma menor probabilidade de progressão para SIDA (35). O VIH-2 encontra-se, sobretudo, na zona da África Ocidental, razão pela qual é o menos prevalente, embora esteja a disseminar-se progressivamente para outras regiões do globo, como os EUA, a Europa ou a Índia (34,36).

Do ponto de vista clínico, o VIH-2 é menos infeccioso e progride mais lentamente, quando comparado com o VIH-1, levando a um menor número de mortes. Porém, quando ocorre a progressão da infeção, com conseqüente desenvolvimento da doença, ambas as estirpes demonstram progressão clínica muito semelhante, embora no VIH-2 se verifiquem níveis mais baixos de carga viral e taxas mais lentas de declínio de células T CD4 (37). Deste modo, parece haver uma resposta imunitária mais competente, contrariando a progressão da doença no caso do VIH-2, facto que sugere a existência de fatores imunes que são essenciais e que limitam a atividade viral (34,35). Os níveis médios de ativação imunitária e as cargas virais plasmáticas voltam a ser mais baixos no VIH-2. Por último, no que concerne ao sistema imunitário, as diferenças são significativas entre as duas infeções, já que desencadeiam diferentes tipos de respostas. A nível celular e inato, com o VIH-2, tende a existir uma maior diversidade de funções e uma maior produção de interleucina (IL)-2, assim como respostas mais acentuadas (34).

O período assintomático também varia consoante o tipo de vírus. Em média, para o VIH-1 o período sem sintomas é de 10 anos, enquanto para o VIH-2 esse período é de 30 anos, pelo que o segundo demora mais tempo a apresentar manifestações clínicas (36).

Assim, pelo anteriormente referido, o VIH-2 é menos patogénico que o VIH-1, facto que tem sido justificado através de estudos imunológicos que apontam possíveis modificações existentes nos subconjuntos de células T e B como causas desta variação. Em 2019, foi demonstrado que a maturação e os perfis de regulação das células T são semelhantes entre os indivíduos infetados por VIH, independentemente do tipo de vírus, embora indivíduos infetados pelo VIH-2 apresentem valores mais

altos de células T CD8 e CD28. Por conseguinte, a menor carga viral e a menor ativação de células T poderá ser responsável pela progressão mais lenta da doença, no caso do VIH-2. O mesmo estudo refere ainda que o VIH-2 está, também, associado a uma maior proteção de células B virgens (células B *naive*) (38).

É importante determinar-se a estirpe que infeta o indivíduo por condicionar a escolha do tratamento farmacológico, pretendendo-se garantir que o tratamento antirretroviral e a vigilância epidemiológica sejam o mais adequados possível (39). O VIH-2 é intrinsecamente resistente a duas classes de antirretrovirais: aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (INNTR), como a nevirapina e o efavirenz, e aos inibidores de fusão/entrada. Para além do mais, nem todos os inibidores da protease (IP) fornecem uma boa supressão viral contra a estirpe em causa (34,35,37). Deste modo, não está tão bem esclarecido como para o VIH-1, a melhor forma de se tratar o VIH-2, dependendo bastante da resposta do próprio infetado ao tratamento farmacoterapêutico (35).

1.4. Estrutura do VIH

O VIH-1 terá o principal enfoque ao longo deste trabalho, não só por ser o mais prevalente, mas também porque esse facto conduz a que seja aquele que está mais estudado. Ainda assim, alguns aspetos relativos ao VIH-2 serão também abordados.

O VIH é constituído por duas cadeias simples de RNA (ARNcs), quinze tipos diferentes de proteínas virais e algumas proteínas da célula hospedeira que o vírus infetou, estando todas estas estruturas envoltas e protegidas por uma membrana. O conjunto de todas estas moléculas tem o intuito de atacar as células do sistema imunitário do indivíduo afetado, de modo a conseguirem, através da maquinaria celular hospedeira, criar novas cópias do vírus e disseminá-lo pelo organismo humano (40,41). Cada molécula do vírus desempenha uma função diferente ao longo de todo o processo viral, desde as primeiras etapas da fixação viral até ao processo final de brotamento e disseminação pelo hospedeiro. (42)

O VIH é um vírus esférico e, contrariamente ao que acontece com a maioria dos retrovírus, a sua cápside tem forma cónica (Figura 1.3), apresentando um diâmetro de 40-60 nm na extremidade larga e cerca de 20 nm na extremidade estreita (42).

Trata-se de um vírus envelopado, ou seja, que contém uma camada externa denominada envelope, o qual é composto por lípidos e proteínas. As glicoproteínas 120 (gp120) e 41 (gp41) são as mais importantes no contexto da estrutura viral em causa: a glicoproteína mais externa – gp120 – é responsável pela ligação do vírus às células hospedeiras e encontra-se conectada à gp41, que trespassa o envelope viral. É através destas glicoproteínas que o VIH se consegue fixar no recetor CD4, nas células

T, de forma a que haja o reconhecimento e a posterior infecção. Na parte interna do envelope existe uma outra camada, constituída pela proteína 17 (p17), conhecida por matriz viral. A estrutura seguinte, a cápside viral, contém, para além do núcleo do vírus, três enzimas fundamentais para a replicação do VIH: a transcriptase reversa e as moléculas que constituem a integrase, assim como a protease (41,43). A transcriptase reversa transforma o ARN viral em ADNc para ser integrado no ADN da célula infetada, enquanto a integrase é responsável por essa integração. A protease, também conhecida por peptidase ou enzima proteolítica, é responsável pela quebra das ligações peptídicas entre os aminoácidos das proteínas (43).

Geralmente existe uma cápside por virião, embora já tenham sido detetados e documentados viriões com duas ou mais cápsides (42). É também aqui que se encontra a proteína p24, um dos marcadores da infecção pelo VIH e que está relacionado com o início dos sintomas da infecção por VIH, dado que é nessa altura que se verifica um aumento dos níveis de p24 no sangue e uma redução de linfócitos T CD4 (43,44).

A estrutura geral do VIH encontra-se na Figura 1.3.

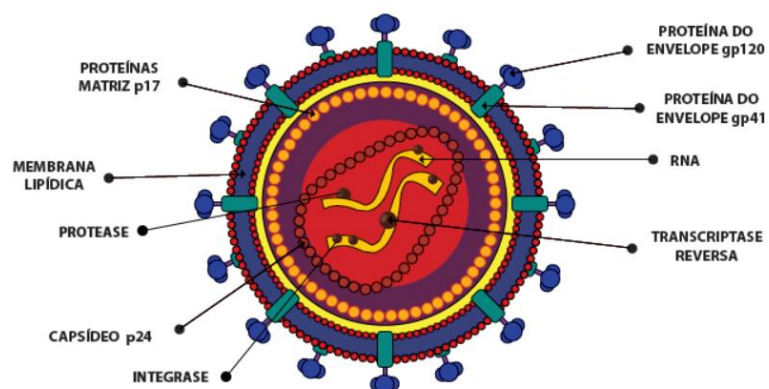


Figura 1.3: Estrutura do vírus VIH (43).

1.4.1. Genoma do Vírus da Imunodeficiência Humana

O ARN do VIH é composto por nove genes que contêm todas as informações necessárias para criar novas partículas virais. Três desses genes, as chamadas ORF, – *Open Reading Frames* (regiões codificantes) – constituem o genoma que é comum a todos os retrovírus e que fornecem as instruções essenciais para se produzirem proteínas que formarão novas partículas virais:

- *Gag* – tal como explicado posteriormente, a correta clivagem da poliproteína *Gag*, irá produzir três proteínas finais (matriz (MA), cápside (CA) e nucleocápside (NC)), igualmente designadas por proteínas estruturais;
- *Pol* – codifica para as três proteínas que possuem atividade enzimática e são fundamentais para a produção e infecção do vírus, bem como para a sua sobrevivência;

- *Env* – codifica para as proteínas que vão formar a estrutura do envelope.

Existem retrovírus mais robustos, conhecidos por retrovírus complexos, que possuem genes adicionais, designados por genes reguladores e auxiliares, tal como acontece com o VIH (41,42,45).

Deste modo, o VIH-1 e o VIH-2 apresentam genomas com cerca de 9,3 kb de comprimento, que codificam para os genes auxiliares e reguladores, para além de *Gag*, *Pol* e *Env* (42). Assim, os outros seis genes, conhecidos como *Tat*, *Rev*, *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu* subdividem-se em auxiliares e reguladores, e fornecem o código primordial para a produção de proteínas que controlam a capacidade de infeção celular do VIH, a produção de novas cópias do vírus ou a libertação do vírus das células infetadas (41). Os genes auxiliares, compostos por *Vif*, *Vpr* e *Vpu* (no VIH-1) ou *Vpx* (no VIH-2), assumem importantes funções no controlo da expressão génica do vírus, transportando componentes virais para dentro da célula hospedeira e modificando a resposta imune do indivíduo infetado (42). Relativamente aos genes reguladores, destes fazem parte os *Tat*, *Rev* e *Nef*, cujo objetivo é regular a expressão de determinado(s) gene(s), podendo ser uma regulação positiva ou negativa. Para exemplificar, estes genes podem regular a transcrição de outros através da ligação dos seus produtos a determinados sítios no ADN, geralmente a montante do gene-alvo (46).

A organização do genoma do VIH-1 encontra-se representada na Figura 1.4. No total, existem, três quadros de leitura e todos eles são utilizados, embora haja uma ampla sobreposição entre os mesmos (por exemplo, parte de *Vpu* no quadro 2 sobrepõe-se a *Env* no quadro 3). As sequências *Tat* e *Rev* são divididas, formando-se as sequências funcionais quando os transcritos são unidos (42).

Em ambas as extremidades, o genoma do ADN é ladeado por sequências LTR (*long terminal repeat*). O promotor responsável pela transcrição dos genes virais encontra-se na região 5' LTR e, seguindo a leitura na direção de 5' para 3', encontra-se o quadro de leitura do gene *Gag* que, tal como já mencionado, codifica para as proteínas da matriz (MA, p17), da cápside (CA, p24), da nucleocápside (NC, p7) e para uma proteína estabilizadora do ácido nucleico. Imediatamente a seguir, aparece o quadro de leitura do gene *Pol*, que codifica para as enzimas protease (PR, p12), transcriptase reversa (RT, p51), RNase H (p15) e integrase (IN, p32). Adjacente ao gene *Pol*, localiza-se a leitura do gene *Env*, a partir da qual derivam as glicoproteínas do envelope: gp120 (proteína de superfície, SU) e gp41 (proteína transmembranar, TM). Quanto às proteínas regulatórias, *Tat* e *Rev* são cruciais para o início da replicação do vírus, enquanto as *Nef*, *Vif*, *Vpr* e *Vpu* têm impacto na replicação viral, na libertação do vírus e na patogenicidade. Interessante referir que o VIH-2, em vez de codificar para *Vpu* codifica para *Vpx*, sendo este parcialmente responsável pela sua baixa patogenicidade (42,47).

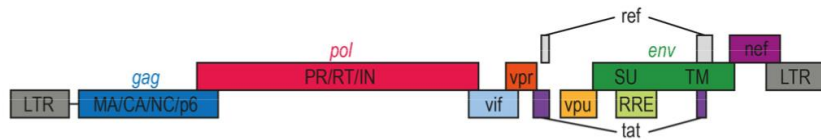


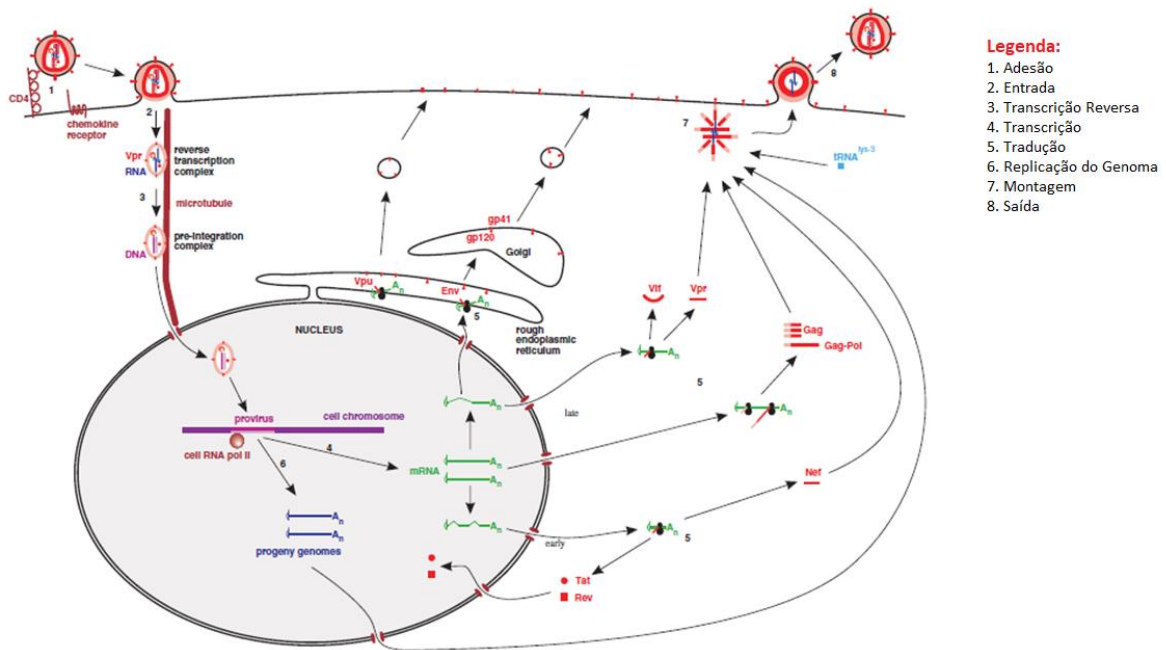
Figura 1.4. Esquema representativo da sequência genômica do vírus VIH (48).

1.5. Replicação Viral

A replicação viral corresponde ao processo de multiplicação do vírus, cujo objetivo é formar inúmeras cópias de si mesmo dentro das células infectadas, as partículas virais. Deste modo, as partículas virais irão infectar outras células do organismo hospedeiro, conseguindo o vírus invadir o mesmo. Esta replicação só ocorre dentro de células vivas, já que o vírus precisa da maquinaria celular hospedeira para sobreviver, pois fora delas as partículas virais são metabolicamente inativas (42).

Em geral, o processo de replicação de vírus pode ser dividido em sete passos (Figura 1.5):

- i. Ligação de um virião a uma célula hospedeira;
- ii. Entrada na célula;
- iii. Transcrição de genes virais em moléculas de ARN mensageiro (ARNm);
- iv. Tradução de ARNm virais em proteínas do vírus;
- v. Replicação do genoma;
- vi. Montagem de proteínas e genomas em viriões;
- vii. Saída dos viriões a partir da célula hospedeira.



Legenda:

1. Adesão
2. Entrada
3. Transcrição Reversa
4. Transcrição
5. Tradução
6. Replicação do Genoma
7. Montagem
8. Saída

Figura 1.5. Representação do ciclo replicativo do VIH. Adaptado de (42)

1.5.1. Adesão e Entrada na Célula Hospedeira

O VIH-1 tem capacidade de reconhecer o recetor CD4, recetor celular das células do organismo hospedeiro (Figura 1.6) que existem em vários tipos de células, como nas células T *helper* e em alguns macrófagos (49). Assim, as principais células-alvo do VIH-1 são as células T CD4, ocorrendo a adesão do virião quando um local específico na gp120 reconhece um domínio exterior do CD4 (50).

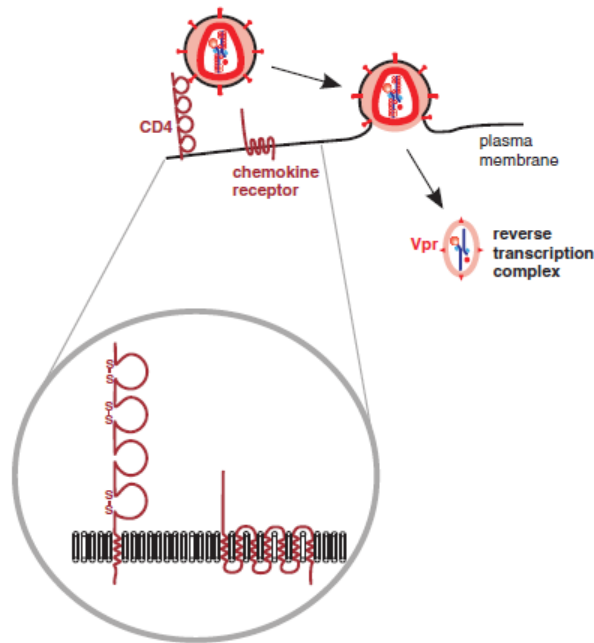


Figura 1.6. Adesão e entrada do vírus VIH na célula hospedeira (42).

Para além dessa ligação e para que possa haver reconhecimento completo e entrada do virião na célula hospedeira, torna-se essencial que haja também uma ligação a um co-recetor na superfície da célula. Estes co-recetores contêm sete domínios transmembranares e são recetores de citocinas, designados CCR e CXCR, sendo a interação co-recetor-citocina que controla a circulação de leucócitos e a diferenciação de células T, aquando das respostas imunes. No caso do VIH-1, as moléculas nas células T que atuam como co-recetores são as CCR5 e as CXCR4. A maioria das partículas de VIH-1 usa co-recetores CCR5 das células do hospedeiro e, por esse motivo, são conhecidas como estirpes virais R5. Do mesmo modo, as estirpes CXCR4 são chamadas de X4 e, um terceiro grupo de estirpes que pode usar qualquer um dos co-recetores, sejam ele CCR5 ou CXCR4, é designado por R5X4 (51). É importante referir que as variantes R5 não têm capacidade para infectar as células T *naive*, mas todos os grupos de estirpes, seja R5, X4 ou R5X4, conseguem infectar as células T de memória. (42)

A fusão das membranas do virião e da célula hospedeira decorre apenas após a interação da gp120 com o recetor e com o co-recetor, de modo a que haja a libertação do conteúdo do envelope do virião no citoplasma. Será nesta estrutura celular que se irá desenvolver o complexo de transcrição reversa, que contém as proteínas MA, Vpr, RT e IN, bem como o genoma do vírus (52).

Após múltiplas análises, registou-se um facto interessante, indivíduos que tiveram múltiplas exposições ao vírus, ainda assim, não foram infetados – situações relatadas, sobretudo, em europeus. Nestes casos, chegou-se à conclusão que existe uma mutação, mais concretamente uma deleção de 32 nucleótidos, no gene CCR5, sendo que os indivíduos homocigotas para essa mutação não expressam CCR5 nas suas células, o que os torna altamente resistentes à infeção pelo VIH-1 (52).

1.5.2. Transcrição Reversa e Transporte para o Núcleo

Uma vez no citoplasma, o complexo que irá realizar o processo da transcrição reversa, designado por complexo de transcrição reversa, associa-se rapidamente aos microtúbulos. Este processo é exclusivamente realizado pela transcriptase reversa retroviral, sendo esta enzima responsável pela conversão da ARNcs em cadeia simples de ADN (ADNcs)) (53). A transcrição reversa é iniciada pelo ARN^{t_{lys-3}} e começa na extremidade 3'-OH de um *primer* ARN, independentemente de se referir à síntese da cadeia positiva (+) ou negativa (-) de ADN. O que varia, conforme o sinal da cadeia de ADN, é o *primer* a ser utilizado para a síntese: se se tratar de uma cadeia (-) ADN, o *primer* a ser utilizado será um ARNt ligado ao genoma; se se tratar de uma cadeia (+) ADN, o *primer* a ser utilizado será um fragmento de polipurina (PPT) no genoma do vírus, que resulta da hidrólise, na extremidade 3', do ARN do genoma viral, pela ribonuclease H (enzima que degrada, especificamente, o ARN que se encontra em cadeias duplas de ARN-ADN, ficando uma ADNcs (a segunda fita de ADN será, posteriormente, formada pela ADN polimerase)). Durante este processo de formação de duas cadeias de ADN, cada uma das fitas separa-se do seu molde e liga-se à outra extremidade do molde, através de emparelhamento de bases. Deste processo irá resultar um provírus – cópia de uma dupla cadeia de ADN (ADNcd) a partir de ARNcs, formando o ADN viral – vulgarmente mais longo que o genoma do ARN viral, uma vez que cada uma das extremidades tem uma sequência nomeada LTR, onde uma das extremidades adquire a sequência U3 e a outra a sequência U5 (U3 – R – U5) (53,54).

De referir que, apesar da maioria dos provírus dos retrovírus serem inteiramente ADNcd, os do VIH apresentam uma sequência curta de cadeia tripla, conhecida como *central DNA flap*, que tem uma função vital nas fases iniciais da infeção pelo vírus. Esta cadeia forma-se porque, ao mesmo tempo que o *primer* PPT sintetiza em direção à extremidade 3' do genoma do vírus, há também um PPT central que atua como um segundo local de iniciação da síntese (+) de ADN. Quando estes se cruzam, a síntese para, resultando daí a cadeia curta de ADN sobreposta (55).

A generalidade dos retrovírus só consegue infetar produtivamente se houver rutura posterior das membranas nucleares. Deste modo, após o término do processo da transcrição reversa, existe um complexo, designado por complexo de pré-integração, PIC (*pre-integration complex*), que contém proteínas do hospedeiro e proteínas do vírus, que é transportado, ao longo dos microtúbulos, até ao

núcleo. Aqui, o PIC do VIH consegue, através de transporte pelo poro nuclear, invadir o núcleo intacto de uma célula, como é exemplo, o núcleo de uma célula T ou de um macrófago (56). Segundo várias evidências, caso a integração do provírus ocorra em células específicas, exemplificado pela célula T CD4 de memória, poderá ocorrer uma infecção latente, isto é, o vírus persiste no organismo humano, apesar da terapêutica antirretroviral ainda assim encontra-se no estado de repouso, sem capacidade para se replicar e produzir partículas virais (57,58). Assim, estas células específicas acabam por ser um reservatório de infecção viral, permitindo a sobrevivência do vírus, independentemente do indivíduo se encontrar a fazer terapêutica antirretroviral ou não. Por outro lado, o indício de uma infecção produtiva poderá ocorrer caso a integração do provírus ocorra noutra tipo de células, o que acontece em grande parte dos casos.

1.5.3. Expressão Génica Precoce

Após os fatores de transcrição celular, como por exemplo o NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), se ligarem às sequências promotoras e potenciadoras, a montante do gene, na região U3 do LTR, é iniciada a transcrição. Assim, a transcrição do genoma viral está dependente da quantidade de NF- κ B disponível na célula para se ligar ao promotor e iniciar o processo. Este irá acabar a jusante do LTR, com o sinal de poliadenilação AATAAA na região R e os transcritos poliadenilados na junção R – U5 (59,60).

Com base na técnica de análise molecular *Northern blotting* e após muitos dos transcritos do genoma serem processados, é possível distinguir, nas células infetadas, três tamanhos diferentes do transcrito, o que representa três classes distintas, tendo em conta o comprimento do fragmento. (Figura 1.7). Os transcritos primários são multiplicados por *splicing*, principalmente no início da infecção, e esses ARN são traduzidos em proteínas *Nef*, *Tat* e *Rev* (42).

Aquando da descoberta a proteína *Nef* (*negative regulatory factor*), atribuiu-se esta designação por se pensar que ela exercia um efeito inibitório na replicação do VIH. Contudo, estudos posteriores, revelaram que esta proteína tem uma função estimuladora da replicação. A *Nef*, nas células infetadas, consegue alterar o percurso até ao endossoma, de forma a reduzir a expressão de proteínas CD4 e MHC (*Major Histocompatibility Complex*) de classe I e II, na superfície celular. Assim, as células que se encontram infetadas pelo VIH estão protegidas da chamada vigilância imunitária e não são captadas pelo sistema imunológico do indivíduo hospedeiro (61). Para além disso, a *Nef*, através de diversos mecanismos, tem um papel central na proteção dos macrófagos contra a apoptose (62).

A proteína *Tat* (*transactivator of transcription*) apresenta um papel crucial, funcionando como um fator potenciador da transcrição, embora diferente do habitual, dado que não se liga ao ADN, mas sim ao ARN. A *Tat* direciona-se para o núcleo, devido a um sinal de localização nuclear, onde se vai ligar a uma sequência na extremidade 5' dos transcritos recém-formados do vírus. Esta interação é conhecida

como o elemento de resposta de transativação, TAR (*transactivation response*). A este elemento, irão ligar-se, por sua vez, proteínas celulares, entre elas uma cinase que tem capacidade de fosforilar componentes do complexo da ARN polimerase, com o objetivo de aumentar o processamento da enzima ao longo do molde proviral (Figura 1.7) (63,64).

Por fim, a proteína Rev (*Regulator of expression of virion proteins*) tem um sinal de localização nuclear, conseguindo alterar o processo de síntese proteica, passando de uma síntese precoce para uma síntese tardia, por acumulação desta proteína no núcleo da célula infectada. Para isso, liga-se ao elemento de resposta Rev, RRE (*Rev response element*) no ARN do vírus (Figura 1.7) (65).

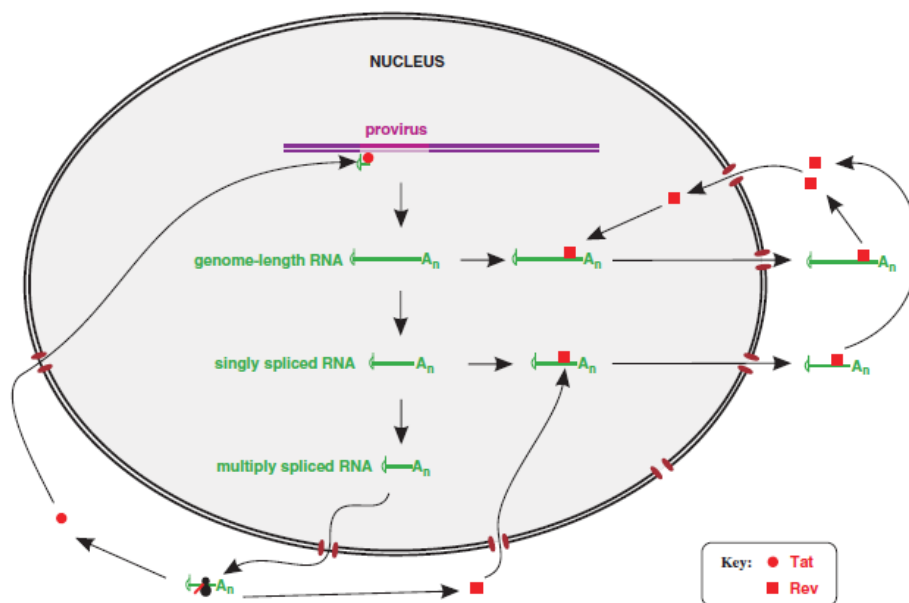


Figura 1.7. Funções da proteína Tat e Rev. Tat liga-se aos transcritos nascentes e ajuda a garantir a transcrição de todo o genoma. A proteína Rev liga-se ao RNA, auxiliando o transporte deste ao longo do citoplasma (42).

1.5.4. Expressão Génica Tardia

A tradução das proteínas tardias encontra-se esquematizada na Figura 1.8.

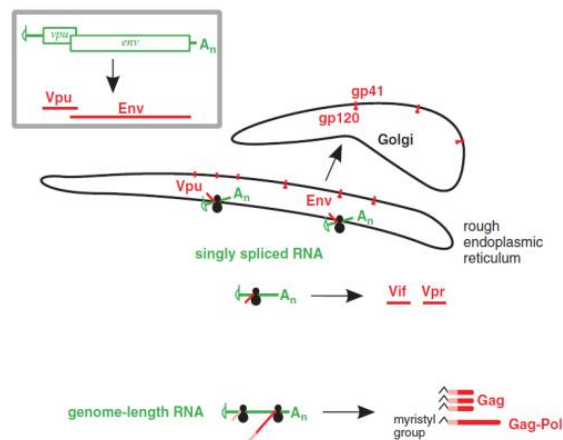


Figura 1.8. Expressão dos genes tardios do VIH-1. As proteínas Vpu e Env são traduzidas de RNAs unidos individualmente no RER. As proteínas restantes são traduzidas em ribossomos livres: Vif e Vpr de RNAs unidos por um único splicing e Gag e Gag-Pol de RNAs de comprimento de genoma (42).

As proteínas virais (Vif, Vpr, Vpu e Env) são traduzidas a partir de transcritos em *splicing* único. No retículo endoplasmático rugoso (RER), onde começa a glicosilação, o gene Env e Vpu são traduzidos a partir de ARNm modificados. A proteína Vpu produzida irá permanecer no RER, contrariamente à Env, que será transportada para o complexo de Golgi e, posteriormente, clivada, por uma protease hospedeira, – uma furina – localizada nesta estrutura celular. Antes das moléculas serem clivadas, irá ocorrer a formação de trímeros de Env para formar as proteínas do envelope, SU (gp120) e TM (gp41), de tal modo que estes dois produtos vão estar em constante associação até ocorrer posterior glicosilação e, consecutivo transporte até à membrana plasmática, onde vão ser expressas. Já a Vpu é uma proteína que está associada à membrana e é fundamental para o brotamento eficiente do virião da membrana plasmática (46).

Quanto aos genes Gag e Pol, darão origem a poliproteínas Gag e Gag-Pol, miristiladas nos terminais N, a partir da tradução de ARNm genómicos virais. Os retrovírus carecem de maiores quantidades de proteínas Gag do que Pol, tanto que estes vírus tiveram que adquirir mecanismos específicos para sintetizar a quantidade necessária de cada uma das proteínas. Desta forma, o mecanismo desenvolvido por esta classe de vírus apelida-se de mecanismo de mudança de leitura ribossomal (*ribosomal frameshifting mechanism*), porque Gag e Pol estão em quadros de leitura diferentes e, assim, aproximadamente 95% dos ribossomos terminam a tradução após a síntese da proteína Gag, enquanto os outros ribossomos (5%) continuam a tradução para sintetizar proteína Gag-Pol. Este mecanismo distinto é possível, no caso de síntese da proteína Gag-Pol, devido à mudança do quadro de leitura de

fase 1 para fase 3, por reconhecimento da sequência UUUUUUA na junção dos domínios NC e p1 da *Gag*, na estrutura antes da junção gag-pol (42).

Assim, uma proteína *Gag* é composta por três domínios: MA (matriz), CA (cápside) e NC (nucleocápside), que irão originar, respetivamente a matriz, a cápside e o componente proteico da nucleocápside; e uma proteína Gag-Pol é composta por sete domínios: MA (matriz), CA (cápside), NC (nucleocápside), PR (protease), RT (transcriptase reversa), Ribonuclease H e IN (integrase), correspondendo às enzimas do virião (Figura 1.9) (46).

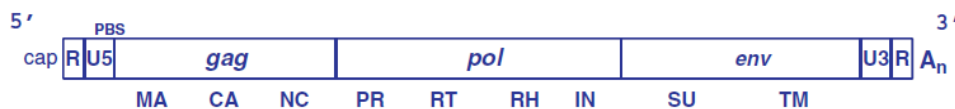


Figura 1.9. Organização do genoma e produtos do gene (42).

1.5.5. Montagem e Libertação dos Viriões

Os terminais N das proteínas *Gag* e *Gag-Pol*, através dos grupos miristil, ficam ancorados à membrana plasmática, sendo esta ligação estabilizada através de interações eletrostáticas entre cargas positivas nos domínios MA e grupos fosfato carregados negativamente na membrana. Para além disto, os domínios MA têm, também, capacidade para se ligarem às caudas citoplasmáticas das proteínas TM (gp41) na membrana, expressas pelo gene Env (46).

Quanto à função dos domínios NC, quer da proteína *Gag* quer da proteína *Gag-Pol*, passa pela ligação das poliproteínas ao ARN do vírus, contribuindo para a formação do dímero do genoma. Deste modo, as proteínas ligam-se primeiro a um sinal de empacotamento próximo da extremidade 5' de cada molécula de ARN e um ARNt liga-se ao PBS (*Primer binding site*), de tal forma que o ARN fica envolvido por muitas cópias de *Gag* e algumas cópias de *Gag-Pol*. Quanto ao virião, ainda imaturo, adquire o seu respetivo envelope por rompimento da superfície da célula infetada e, nesta fase, as várias cópias de *Gag* e *Gag-Pol* são organizadas, de modo a que os terminais N fiquem virados para fora e os terminais C fiquem virados para dentro. Após o término deste processo, intervém a protease do vírus, que vai clivar as poliproteínas *Gag* e *Gag-Pol*, dando origem aos respetivos componentes (Figura 1.10) (42).

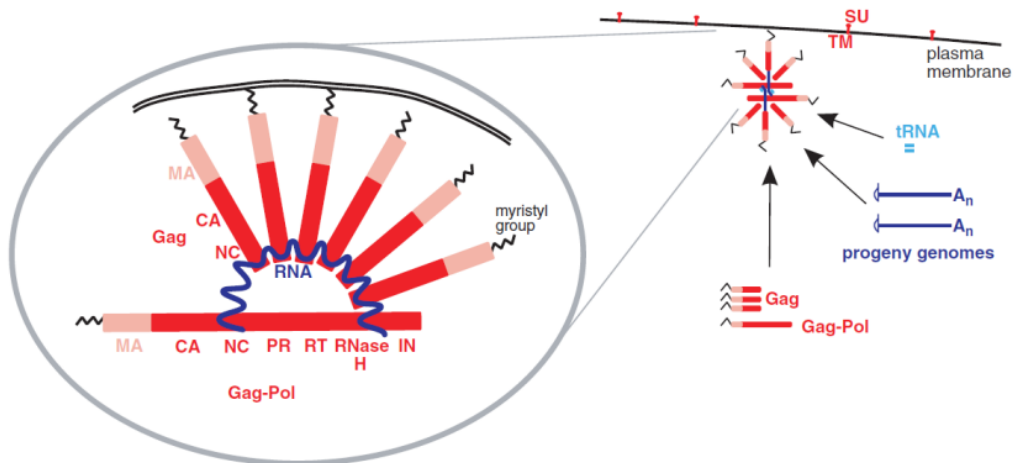


Figura 1.10. Fases iniciais da montagem dos retrovírus. Duas cópias do genoma associam-se com ARNt celulares e com as proteínas Gag e Gag-Pol. Os domínios Gag e Gag-Pol são indicados na inserção. A ordem dos domínios Gag MA – CA – NC é a mesma ordem encontrada em proteínas do virião, do exterior para interior (42).

Salienta-se, ainda, que algumas moléculas da proteína *Vif* são incorporadas nos viriões, garantindo que não há a incorporação de outras proteínas, como as da família APOBEC (*apolipoprotein B-editing catalytic polypeptide*), nos viriões, uma vez que interferem com a replicação viral na próxima célula. Caso exista uma mutação ao nível de *Vif*, poderá acontecer que essas enzimas sejam incorporadas (contrariamente ao que se deveria suceder) podendo induzir, na altura do processo da transcrição reversa, mutações, eventualmente letais para o vírus, comprometendo a sua viabilidade. Assim, através da ligação às proteínas APOBEC, bem como da indução da sua respetiva degradação, a *Vif* garante e evita que haja incorporação destes compostos nos viriões, assegurando a sobrevivência da célula hospedeira, e consequentemente, a sobrevivência do vírus (42).

1.6. Variabilidade do VIH-1

O VIH é um vírus com uma variabilidade particular, devido a não existir um mecanismo de verificação e reparação de erros por parte da transcriptase reversa, durante o processo de replicação, associado à sua elevada taxa de produção aquando da infeção *in vivo*. Estes factos, contribuem fortemente para a criação contínua de novas variantes virais, vários grupos e subgrupos, em virtude do seu largo número de mutações, provocadas por falhas nesta enzima. A taxa de alterações de nucleótidos introduzidas pela transcriptase reversa, por ciclo de replicação, é de aproximadamente 10^{-4} por nucleótido, o que equivale a uma substituição de um nucleótido por genoma, durante somente um único ciclo de replicação. É preciso ter, ainda, em consideração que podem ocorrer inserções, deleções e duplicações, as quais vão também contribuir para a heterogeneidade genética do vírus (42,66,67). A variabilidade do VIH-1 manifesta-se a diferentes níveis como por exemplo dos antígenos, das células hospedeiras e da resistência aos medicamentos antirretrovirais (42).

Em relação aos antígenos do VIH-1, estes apresentam um elevado grau de variabilidade, sobretudo devido ao facto de a gp120, uma proteína de superfície, ser uma das mais variáveis. Existem cinco domínios que são mais modificáveis do que os outros, os polimorfismos gp120. Pensa-se que esta variabilidade excepcionalmente elevada se deva à pressão evolutiva exercida pela resposta imune do hospedeiro. Para além desta glicoproteína, a proteína *Nef* também é altamente variável, embora não esteja associada à superfície do virião (42,67).

É conhecido que a transmissão do VIH-1 para um novo hospedeiro está quase sempre associada às estirpes R5, que predominam sobretudo durante as fases aguda (fase 1) e assintomática (fase 2) da infeção. Perante isto e de acordo com o processo de desenvolvimento para ocorrência da SIDA, em cerca de 50% dos indivíduos infetados as suas estirpes R5 evoluem para estirpes X4 e/ou R5X4 (42,67).

Relativamente à resistência à terapêutica farmacológica, sabe-se que, durante o tratamento, a presença de medicamentos antirretrovirais no organismo hospedeiro infetado, associada a uma extensa taxa de mutação viral, exercem uma pressão evolutiva sobre o vírus, de tal modo que podem surgir, de forma bastante rápida, variantes resistentes a estes medicamentos (42,67).

Sublinha-se também a recombinação genética, outra estratégia importante utilizada pelo VIH para gerar ainda maior diversidade genética, contribuindo fortemente e uma vez mais para a resistência múltipla a diferentes medicamentos antirretrovirais. A recombinação pode originar mutações resistentes a fármacos para controlo da infeção por VIH-1, potenciando um aumento da resistência a um fármaco específico ou a criação de variantes multirresistentes, isto é, a resistência a múltiplos fármacos. Esta recombinação pode originar mutações que compensam uma perda na capacidade replicativa, na sequência de alterações anteriores, e originar estirpes virais mais aptas, adquirindo resistência às principais classes de inibidores do VIH-1 (67).

1.6.1. Tropicismo Celular do VIH

O tropismo viral representa a capacidade que um vírus específico tem de infetar determinado tipo de tecido ou célula. Deste modo, é estabelecido consoante o tipo de célula dentro da qual o VIH se pode replicar, dependendo da presença de recetores particulares na membrana das células hospedeiras, os quais interagem exclusivamente com proteínas virais, conhecidas como antirrecetores, possibilitando, assim, a entrada do vírus no citoplasma da célula em causa (68).

A interação da gp120 com os dois principais co-recetores presentes na superfície da célula-alvo, CCR5 e CXCR4, é o fator crucial do tropismo, resultante da replicação do VIH-1. A Tabela 1.1 ilustra os co-recetores presentes nas várias células (69).

Tabela 1.1. Co-recetores de superfície específicos para determinada célula. Adaptado de (69)

Célula	Co-recetor de superfície presente
Cel. T CD4+ (principalmente)	CXCR4 (tipicamente)
Linfócitos primários	CXCR4 e CCR5
Monócitos	CXCR4
Macrófagos	CCR5

Existem dois tipos de tropismo, o "tropismo T", onde as células X4 infetam sobretudo células T CD4, e o "tropismo M", no qual as células R5 se replicam, de preferência, em macrófagos. Quanto aos linfócitos primários, estes representam as células que estão mais predispostas a serem invadidas pelo vírus, uma vez que expressam tanto o CCR5 como o CXCR4, associado ao facto de qualquer célula viral conseguir infetar células isoladas do sangue periférico do hospedeiro (69).

Como já mencionado, o recetor principal para a ligação do VIH-1 é designado CD4, sendo este expresso em níveis elevados, exclusivamente, nas células T, motivo pelo qual são estas células o alvo central deste vírus (70). É precisamente nestas células (*naïve* ou de memória), em repouso, que se verificam extensas taxas de replicação viral, sendo este processo determinante na fase aguda. Alguns autores defendem até que a invasão a este tipo celular acontece somente quando as células-alvo transitam de um estado ativo para um estado de repouso, possibilitando, assim, a permanência do vírus no organismo hospedeiro durante muitos anos (71).

Até ao momento, foram identificados dois tipos de reservatórios celulares dentro deste grupo, as células T CD4, latentemente infetadas em indivíduos com terapêutica farmacológica altamente ativa a HAART (*highly active antiretroviral therapy*), sendo a persistência viral garantida por dois mecanismos diferentes. O primeiro "grupo reservatório", diz respeito à infeção de células T_{CM} (*central memory T-cells*), representando o maior conjunto de doentes com carga viral suprimida por HAART e o segundo, células T_{TM} (*transitional memory T-cells*), constituído, maioritariamente, por doentes com baixas contagens de linfócitos T CD4. O reservatório T_{CM} apresenta uma multiplicação celular muito baixa, sobrevivendo durante anos enquanto o T_{TM}, onde é encontrado preferencialmente o ADN proviral (ADNc), é assegurado por uma maior taxa de proliferação homeostática, mediada pela interleucina-7, contribuindo para uma boa estabilidade deste reservatório (71).

Os monócitos e os macrófagos, para além de apresentarem as características necessárias para a entrada do vírus, possuem um papel fulcral na infeção e propagação do VIH e não são tão suscetíveis à terapêutica antirretroviral como as células T, contribuindo para a permanência do vírus no organismo hospedeiro (72,73).

Os monócitos em circulação ao migrarem para os tecidos, diferenciam-se em macrófagos. Quando infectados, os monócitos registam uma maior taxa de transcrição e evolução do VIH-1, quando comparados às células T em repouso, sendo os macrófagos relevantes para transmissão e progressão da infeção viral na fase aguda e crónica (74). Exemplo disto são os monócitos, que quando invadidos pelo VIH têm capacidade para atravessar a barreira hematoencefálica, o que permite ao vírus chegar ao cérebro mediante um processo denominado como “Cavalo de Tróia”, uma vez que a diferenciação dos monócitos em macrófagos ocorre já no tecido nervoso (75).

Relativamente aos macrófagos, o vírus dentro destas células existe na forma de VCC (*virus-containing compartments*), onde se acumulam as partículas virais, com o objetivo de tornar este tipo de células imunitárias resistentes à infeção. Os macrófagos, por sua vez, são capazes de transmitir, por contacto direto, a infeção às células T através de sinapses virológicas, representando, desta forma, veículos importantes na disseminação viral (76,77).

As células dendríticas, à semelhança dos macrófagos, são, também, resistentes à infeção do vírus e contribuem, de forma idêntica, para a disseminação viral, no organismo do indivíduo, através de sinapses infecciosas com as células T. A entrada do vírus nestas células, dá-se, essencialmente, por endocitose, visto que os níveis de CD4 e CCR5 são baixos e não permitem uma fusão eficaz. No entanto, este tipo de entrada apresenta uma característica negativa para o vírus e positiva para o organismo hospedeiro, o facto de não permitir uma infeção produtiva, uma vez que esta só acontece quando a entrada ocorre pelo processo de fusão (78,79).

As células T CD4 são, sem dúvida, o reservatório celular do VIH mais importante e mais estudado, embora, não seja o único, existindo outras células como possíveis reservatórios virais (80,81). Considera-se reservatório viral qualquer tipo de célula ou local anatómico, onde o vírus é capaz de se replicar, acumular e permanecer de forma estável, com o objetivo de assegurar a continuidade da infeção, e integrando-se no genoma das células hospedeiras. Deste modo, o VIH utiliza, logo desde o início da infeção, estes reservatórios para escapar, fugir e confundir o sistema imunitário do organismo hospedeiro e o tratamento antirretroviral, permitindo a persistência viral durante HAART (82).

Posto isto, existem diversos locais anatómicos que atuam como reservatórios de replicação viral do VIH, incluindo os sistemas genital, linfóide, nervoso central e respiratório, assim como o fígado, o rim, as células progenitoras hematopoiéticas e o timo.

1.6.2. Implicações da Variabilidade do VIH-1

Várias são as implicações da elevada taxa de mutação e, conseqüentemente, da elevada variabilidade do VIH, principalmente ao nível dos testes de diagnóstico, do desenvolvimento de fármacos antirretrovirais e da descoberta de uma vacina.

Neste sentido, mudanças subtis na estrutura antigénica de algumas variantes do VIH-1 podem afetar a sensibilidade aos testes de diagnóstico, inclusive testes de confirmação como o *western blot*, motivo pelo qual é necessária uma vigilância contínua e regular, de modo a garantir que os testes são seguros e viáveis. Após o desenvolvimento e comercialização de um teste, ainda que este seja bastante inovador, é essencial realizar uma monitorização contínua e apertada para avaliar a eficiência das sondas e/ou dos *primers* utilizados. Só com este procedimento é assegurado um diagnóstico válido (83). Exemplificando, quando surgiram os primeiros testes, vários estudos relataram que estes não eram capazes de detetar ou quantificavam incorretamente o ARN viral no plasma de utentes infetados com variantes não-subtipo B do VIH-1 (84).

Relativamente à terapêutica antirretroviral, os dados indicam que tanto o VIH-1 como o VIH-2 são naturalmente resistentes a INNTR (85). Segundo vários estudos, dentro do grupo M, parecem existir, também, variações na suscetibilidade aos medicamentos, sendo o subtipo F menos suscetível aos INNTR e o subtipo G menos suscetível aos IP (86,87). Para além disso, têm sido relatadas variantes naturais em doentes VIH-positivo, com estirpes do subtipo não B, sem tratamento prévio, que apresentam muitas mutações de aminoácidos associadas à resistência secundária de IP, embora, ainda pouco seja conhecido sobre as conseqüências biológicas deste acontecimento (88).

Em relação à descoberta e desenvolvimento de uma vacina contra o VIH, os principais obstáculos focam-se, sobretudo, na estrutura complexa, ciclo viral e elevada taxa de mutação deste vírus. Uma das grandes adversidades inerentes a todo o processo de desenvolvimento da vacina passa pela habilidade do vírus para conseguir escapar, com bastante frequência e muito facilmente, ao sistema imunitário (88).

Algumas características únicas e particulares do próprio VIH dão-lhe a capacidade e oportunidade de escapar aos anticorpos, produzidos por células B, por meio de uma técnica de camuflagem, onde resíduos glicosilados escondem o local de ligação entre o recetor e o co-recetor no envelope viral, permitindo a ligação e fusão do vírus à membrana da célula. Quanto à gp120, a sua versatilidade conformacional, pode baixar a exposição dos locais de ligação ao recetor do sistema imunitário, formando, assim, uma pseudobarreira aos anticorpos (89,90).

A integração do material genético do VIH-1 no genoma do hospedeiro, sob a forma latente de provírus, não possibilita uma expressão relevante de produtos proteicos virais, permitindo que este vírus escape ao sistema imunitário do indivíduo infetado, não havendo o reconhecimento do agente patogénico (91).

Por fim, o desenvolvimento de uma vacina eficaz tem sido impedido pela acelerada e ágil renovação dos viriões plasmáticos, juntamente com a elevada taxa de erro da transcriptase reversa, o que favorece a seleção de determinadas formas mutáveis, devido à criação de uma ampla gama de variantes com capacidade de confundir o sistema imune do hospedeiro, permitindo a fuga às respostas humorais e celulares (92,93).

1.7. Progressão da Infecção até à Doença

A infecção pelo VIH é considerada uma infecção crónica, dado que o hospedeiro infetado não é capaz de destruir e eliminar o agente patogénico do seu organismo.

Após a exposição ao VIH, e caso ocorra uma infecção posterior, a sua evolução passa por três etapas sequenciais: a fase inicial, também conhecida por fase primária ou fase aguda; a fase assintomática ou fase de latência clínica/crónica; e a fase sintomática, correspondente ao desenvolvimento da SIDA (Figura 1.11) (48,94).

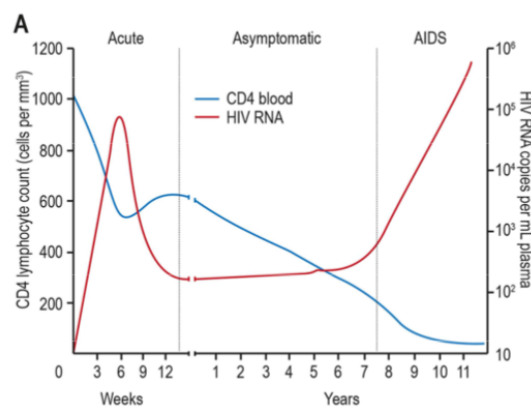


Figura 1.11. Evolução da infecção, não tratada, por VIH e mudanças após a terapia instituição da terapêutica antirretroviral. Na infecção por VIH não tratada, a contagem sanguínea de células T CD4 diminui progressivamente ao longo do curso da infecção (48).

O vírus tem a capacidade de se replicar ativamente durante todas as fases referidas, inclusive na fase assintomática, onde a infecção persiste apesar das respostas imunológicas do hospedeiro contra o vírus. São estas respostas do hospedeiro que controlam a replicação do vírus já que, pouco tempo depois de uma pessoa ser infetada pelo VIH, há um grande aumento da virémia, concentração do vírus no sangue (Figura 1.11) (42,95). Quando ocorre a infecção por VIH, os níveis de transcrição de vários genes

celulares são ajustados ao longo das diferentes fases da infecção, com o objetivo de causar apoptose das diversas células infetadas e, deste modo, haver disseminação das partículas virais, permitindo a propagação do vírus ao longo do organismo hospedeiro (48).

A fase aguda, ou primária, compreende ao período entre a ocorrência da infecção inicial e a altura em que se dá o desenvolvimento da resposta imunológica. Tem a duração máxima de quatro semanas (média entre 2-3 semanas) e é aqui que se verificam níveis consideravelmente elevados de virémia e em que se registam os primeiros sinais, em larga escala, de células T CD4 infetadas no sangue e nos nódulos linfáticos (48,94,96). Quando ocorre a virémia, a infecção evolui para um quadro clínico com sintomas bastante idênticos aos da gripe, podendo manifestar-se através de febre, letargia, mal-estar geral, mialgias, diarreia, vômitos, cefaleias, faringite, linfadenopatias, *rash* maculopapular, entre outros (42,97). Para além destas manifestações, é nesta fase que se verifica, também, uma acentuada replicação viral (com valores de virémia até 108 cópias de ARN/mL de plasma), o que leva à indução de citocinas pró-inflamatórias, disseminação visceral e pelos tecidos linfóides, diminuição acentuada dos linfócitos T CD4 e ausência de resposta imunológica por parte do hospedeiro (48,96,98).

Segue-se, então, a fase assintomática (crónica ou de latência clínica), fase em que o indivíduo está infetado com o VIH, mas não desenvolve sintomas da doença (SIDA) (99), cuja duração pode ser bastante variável, já que, por um lado existem indivíduos, denominados de *rapid progressors*, que em apenas um ano após a infecção primária, desenvolvem linfopenias T CD4 extremas, associadas a infeções oportunistas graves; e por outro registam-se pessoas, intituladas *long-term nonprogressors* (LTNPs), que permanecem assintomáticos durante, pelo menos, oito anos (100). A duração está, por isso, dependente das características inter e intraindividuais, bem como das características do próprio vírus que infeta o indivíduo. Nesta fase, verifica-se a recuperação clínica, com redução da replicação viral e, conseqüente desenvolvimento da resposta imunitária hospedeira. Ocorre, ainda, a seroconversão, ou seja, a produção de anticorpos séricos específicos em resposta ao agente infeccioso, os quais permanecerão no organismo durante toda a vida (42,101). De uma forma geral, regista-se um ligeiro e gradual aumento da virémia, com reduzidas cargas virais devido à forte resposta imunológica do hospedeiro, e uma diminuição lenta dos níveis de células T CD4, em virtude dos níveis constantemente elevados de infecção destas células. Deste modo, pode considerar-se que é nesta etapa que se atinge um equilíbrio entre a replicação viral e a resposta imunitária do hospedeiro (48,96–98). O declínio progressivo das células T CD4 acaba por desencadear uma situação de imunodeficiência e conseqüente aparecimento de infeções oportunistas de variados microrganismos como *Pneumocystis jirovecii*, micobactérias, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii*, entre outros (48).

De reforçar que a virémia é constante e, após ser atingido um valor basal, pode ser preditiva relativamente à evolução da infeção, persistindo durante todo o curso da doença, embora com amplitudes variáveis (96). Vários fatores poderão estar na origem deste processo: i) as células infetadas e mortas pela infeção por VIH, nomeadamente as células T CD4 e os macrófagos; ii) a capacidade do vírus para ficar na forma latente, o que permite que este esteja protegido do ataque do sistema imunitário do hospedeiro e permaneça no seu organismo; iii) a produção de novas variantes antigénicas à medida que a infeção progride, as quais podem não ser reconhecidas pelos anticorpos já produzidos pelo indivíduo, voltando o vírus a conseguir escapar ao sistema imunitário (42).

Por último, a fase sintomática, a qual poderá durar alguns meses ou vários anos, caracterizando-se por uma nova e intensa replicação viral, bem como pela diminuição da resposta imune, devido à diminuição gradual dos linfócitos T CD4, o que favorece o aparecimento de neoplasias e infeções oportunistas de gravidade crescente e, por vezes, potencialmente letais (96,102). Verifica-se, desta forma, uma imunodeficiência grave resultando em incapacidade, por parte do hospedeiro, de controlar a infeção e a proliferação de agentes infecciosos, acabando por levar à morte de cerca de 95% dos doentes não tratados (48).

Assim sendo, a concentração sanguínea de células T CD4 diminui continuamente, à medida que a infeção ganha maior expressão, embora o organismo seja capaz de tolerar o ataque do vírus nas fases iniciais, através da rápida substituição das células destruídas e infetadas. Todavia, em determinado momento atinge-se um acentuado nível de virémia, acabando por haver supremacia viral e o consequente desenvolvimento da SIDA (42).

Relativamente às infeções causadas pelo VIH-2 e por comparação com o VIH-1, estas apresentam um período assintomático mais longo, uma progressão mais lenta da doença e taxas mais baixas de transmissão (42).

1.8. Marcadores Sanguíneos da Infeção

Os testes utilizados para o diagnóstico da infeção por VIH detetam as proteínas, o genoma viral (ARN e provírus) e os anticorpos formados em resposta à infeção pelo agente patogénico, sendo estes considerados os marcadores da infeção vírica (68,103).

Na corrente sanguínea, os marcadores virais são detetados pela seguinte ordem cronológica: o primeiro marcador a ser detetado é o ARN viral, em seguida a p24 e, por fim, com a progressão da infeção, é possível detetar os anticorpos, IgM e IgG, produzidos pelo organismo hospedeiro contra o vírus. A Figura 1.12 traduz o cenário característico dos indivíduos infetados, ou seja, quando surgem,

no sangue, os quatro marcadores biológicos da infecção viral. De ressaltar que após o aparecimento dos anticorpos verifica-se uma redução da quantidade de ARN e de p24 circulantes (68,103).

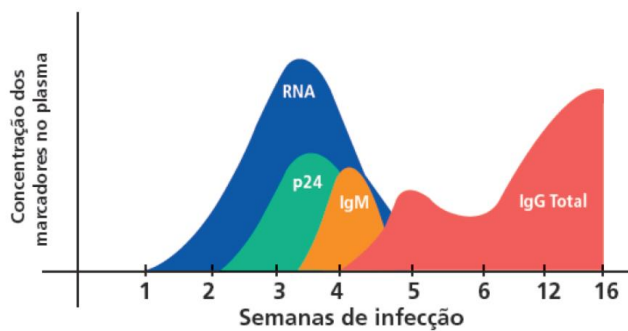


Figura 1.12. Marcadores da infecção pelo VIH na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo (68,103).

Um sistema, recente, de determinação do estadiamento da infecção pelo VIH foi proposto por Fiebig *et al.* (2003), permitindo executar previsões da duração de cada uma das fases, com base na reatividade dos diferentes ensaios de diagnóstico, o que possibilita a implementação de fluxogramas de diagnóstico mais fidedignos. (104)

1.8.1. Classificação de Fiebig: Sistema de Estadiamento da Infecção

Com o objetivo de dominar e aperfeiçoar fluxogramas de diagnóstico, Fiebig *et al.* (2003) propuseram um sistema de estadiamento laboratorial da infecção recente pelo VIH-1, o qual inclui previsões da duração de cada fase, com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios, nomeadamente ARN viral, antigénio p24, testes de terceira geração e *Western Blot* (103).

Desde a sua criação, o Sistema de Estadiamento de Fiebig tem sido usado como a principal forma de classificar a infecção recente pelo VIH em seis estadios sequenciais com base nos padrões de resultado do teste de VIH em indivíduos recém-diagnosticados, já que é atribuído um estadio à infecção por cada novo marcador que surge em circulação, fazendo com que a reatividade dos diferentes tipos de ensaios para a deteção do VIH seja sequencialmente progressiva (103,104).

Esse sistema classifica as fases iniciais da infecção e possibilita saber qual o teste ou fluxograma mais indicado para realizar o diagnóstico, tendo em conta diferentes situações (Tabela 1.2) (103,105).

Tabela 1.2. Classificação de Fiebig para Estadiamento Laboratorial da Infecção pelo VIH. Adaptado de (105)

Estadio	Marcador				Duração em dias (IC 95%)	
	RNA	Ag p24	IE (3Ag)	WB	Individual	Cumulativo
0	-	-	-	-	10 (7-21)	10
I	+	-	-	-	7 (5-10)	17
II	+	+	-	-	5	22

Estadio	Marcador				Duração em dias (IC 95%)	
	RNA	Ag p24	IE (3Ag)	WB	Individual	Cumulativo
III	+	+	+	-	3 (2-5)	25
IV	+	+/-	+	Ind	6 (4-8)	31
V	+	+/-	+	+(-p31c)	70 (40-122)	101
VI	+	+/-	+	+(+p31c)	S/ limite	S/ limite

Cada um dos estadios apresenta como características (Figura 1.13.) (103,105,106):

- Estadio 0 (ou período de eclipse) – tem a duração média de dez dias (desde a infeção até à primeira deteção de ARN viral) e caracteriza-se pela ausência de marcadores virais nas amostras de sangue;
- Estadio I – dura cerca de cinco a sete dias e é onde se deteta ARN viral nas amostras sanguíneas, sem nenhum outro ensaio laboratorial positivo;
- Estadio II – os testes para ARN viral e antigénio p24 são positivos, mas os anticorpos estão ausentes, dando este imunoensaio negativo. A duração desse estadio é de quatro a cinco dias;
- Estadio III – representa o estadio mais curto (cerca de três dias) e é possível detetar ARN viral, antigénio p24 e imunoensaio de terceira geração, sensíveis à deteção de IgM anti-VIH, porém o *Western Blot* não mostra bandas específicas do VIH-1;
- Estadio IV – idêntico ao estadio III, mas com padrão indeterminado no *Western Blot*, ou seja, a presença de bandas específicas de VIH-1, mas que, ainda assim não preenchem os critérios de interpretação de *Western Blot* positivo, sendo definido pela presença de duas das três bandas seguintes: p24, gp41 ou gp120/160;
- Estadio V – representa o estadio mais longo, dado que o tempo médio de aparecimento da p31 é de aproximadamente de setenta dias. É um estadio idêntico ao estadio III, mas já apresenta um padrão positivo de *Western Blot*, exceto pela ausência de reatividade da proteína p31 (proteína Pol).
- Estadio VI – já apresenta um padrão de reatividade concluído, ou seja, idêntico ao estadio III e, agora, o *Western Blot* está completo, incluindo a banda p31. A duração desse estadio não é definida, sendo que, através da exploração de certas características dos anticorpos anti-VIH, pode subdividir-se em dois períodos de infeção: recente e crónica.

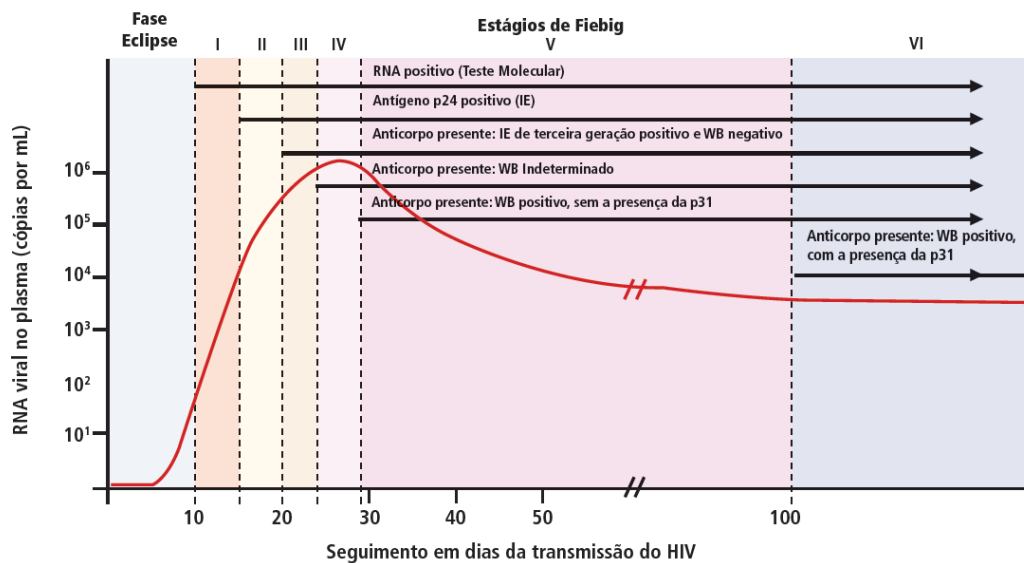


Figura 1.13. Estádios da infeção recente pelo VIH-1. A análise de amostras de indivíduos recentemente infetados pelo vírus revelou que as primeiras semanas após a infeção podem ser divididas em estádios com base no padrão de reatividade de diferentes ensaios laboratoriais (106).

De notar que os testes de quarta geração, bem como os testes rápidos não foram incluídos nesta classificação, todavia estudos posteriores e mais recentes têm demonstrado que os testes de quarta geração conseguem detetar amostras do estadio II ou III e os testes rápidos, que utilizam apenas amostras sanguíneas, detetam amostras no estadio II, III ou IV, dependendo do fabricante (103,105).

Contudo, existem limitações associadas a esta classificação, umas mais relevantes que outras. Por um lado, os indivíduos infetados, geralmente, só realizam o diagnóstico após a fase de seroconversão, o que acaba por limitar o uso desta classificação devido ao curto período entre os estádios I a IV. Por outro lado existem também alguns casos, apesar de raros, onde a seroconversão tem um período bastante prolongado, podendo durar entre três e seis meses. Para além deste aspeto, é muito importante salientar que para a recolha de dados, com a intenção de se chegar a este modelo, foram utilizadas amostras de indivíduos doadores de plasma infetados que estavam perfeitamente controlados, sem quaisquer manifestações da doença. Isto significa que utentes que apresentem sintomatologia mais pronunciada da infeção viral provocada pelo VIH poderão ter níveis de virémia mais elevados e um ritmo diferente de seroconversão, facto que poderá limitar o uso desta classificação. Por fim, para alcançar a classificação em causa, utilizaram-se ensaios serológicos desenvolvidos, unicamente, com proteínas do subtipo B do VIH-1, o que significa que o reconhecimento de proteínas do subtipo B por anticorpos de indivíduos infetados por outro subtipo pode resultar num estadiamento diferente (103).

1.9. Vias de Transmissão e Sintomas

O VIH apenas é transmitido quando existe contacto direto com determinados fluídos corporais de um indivíduo já infetado com o vírus e com carga viral detetável. Assim, fluídos corporais como sangue, sémen, fluídos retais ou vaginais e, também, leite materno de uma mãe já infetada com VIH, podem transmitir o vírus, sendo necessário que estes fluídos entrem em contacto com uma membrana mucosa ou tecido lesado (cortes abertos ou feridas) ou, por outro lado, sejam injetados diretamente na corrente sanguínea, para que ocorra a respetiva transmissão. As membranas mucosas são encontradas dentro do reto, vagina, pénis e boca. Deste modo, habitualmente as pessoas contraem ou transmitem o VIH por meio de comportamentos sexuais desprotegidos e partilha de seringas contaminadas (107,108).

As principais vias de transmissão são, sobretudo, o sexo anal ou vaginal com parceiros infetados, na ausência de preservativo ou caso os indivíduos seropositivos não estejam medicados para profilaxia ou controlo do VIH. Desta forma, pessoas infetadas que administrem diariamente terapêutica antirretroviral podem alcançar e manter uma carga viral indetetável, diminuindo assim o risco de transmitir sexualmente o vírus aos seus parceiros VIH-negativos (108).

Menos comumente, o VIH pode ser transmitido de mãe para filho durante a gravidez – mais provável de acontecer nas últimas semanas de gravidez – ou no parto, devido ao contacto com o sangue infetado que pode contaminar o bebé, ou, até mesmo, através da amamentação, dado que o leite materno é também uma potencial via de transmissão do vírus. Esta possibilidade de transmissão vertical, transmissão de mãe para filho, aumenta caso a mãe não esteja a seguir terapêutica farmacológica (probabilidade de 15 a 45%). No entanto, caso a mãe administre a terapêutica antirretroviral adequada, mesmo durante a gravidez e segundo as indicações do seu médico, poderá proteger a criança e perspetivar, até, um parto vaginal, ainda que através de cesariana o risco de transmissão seja inferior a 1%. Após o nascimento, o bebé poderá receber terapêutica profilática, durante quatro a seis semanas, para ajudar a prevenir o desenvolvimento da infeção por VIH (107,109). De qualquer modo, segundo a DGS é aconselhável que a mãe evite amamentar, independentemente de existir ou não tratamento farmacológico, para qualquer das partes (108).

Em casos extremamente raros, o VIH poderá ser transmitido através da prática do sexo oral, no caso de existir lesão tecidual; ou, ainda, através de transfusões de sangue, hemoderivados ou transplantes de órgãos/tecidos contaminados com VIH (110).

De ressaltar que a saliva não constitui uma via de transmissão do vírus e que este não sobrevive muito tempo fora do corpo humano, dado que necessita da maquinaria celular hospedeira para se replicar e manter viável. Para além da saliva, o ar, a água, os mosquitos, ou outros insetos, as lágrimas ou o suor

que não contactem com o sangue de uma pessoa com VIH, os apertos de mãos, os abraços, a partilha de casas de banho, os pratos, talheres ou copos de bebidas (tudo na ausência de lesões tecidulares), não são vias de contágio do vírus, contrariamente ao que a maioria da sociedade acha, cabendo aos profissionais de saúde, desmitificar esta crença. Por outro lado, ter outra doença sexualmente transmissível pode aumentar o risco de contrair ou transmitir o VIH (107,108,110).

Relativamente aos sintomas, estes variam em termos de gravidade e tipo consoante as características inter e intraindividuais, existindo pessoas que podem não apresentar sintomas durante largos anos. Os sintomas vão variar ao longo das fases da infeção e, caso a pessoa não receba tratamento farmacológico, a infeção progride, com a replicação constante do vírus, e o sistema imunitário fica cada vez mais debilitado. Em contrapartida, no caso de haver tratamento farmacológico instituído, e deste ser eficaz, é possível manter a infeção sob controlo e impedir que esta progrida e cause danos irreversíveis, daí a importância de se iniciar a terapêutica o mais precocemente possível (111,112).

Na primeira fase, os sintomas são bastante semelhantes aos gripais e, por esse motivo, são muitas vezes desprezados pelos indivíduos que os manifestam. Entre os mais comuns incluem-se a febre, a irritação dérmica, a dor de garganta, as linfadenopatias, as cefaleias, a gastralgia, a artralgia e as mialgias, sendo estas manifestações geradas devido ao facto de o organismo humano tentar reagir contra o VIH, tal como aconteceria com outro agente patogénico. Segue-se a fase assintomática, em que o indivíduo começa, lentamente, a sentir uma falsa melhoria, podendo entrar numa fase que demore anos, em que não existem quaisquer manifestações da infeção viral, dependendo da idade, histórico e estado geral de saúde do indivíduo. No entanto, o vírus continua presente e ativo, infetando novas células e produzindo novas cópias de si mesmo (partículas virais), isto é, continua a existir invasão e destruição do sistema imunitário. Finalmente, a terceira e última fase é atingida quando o sistema imunitário do sujeito está fortemente debilitado, ocorrendo várias infeções oportunistas que poderão, por vezes, ser fatais, manifestando-se sinais como a perda de peso, a diarreia crónica, a sudorese noturna, a febre e a tosse bastante persistente, infeções regulares e doenças severas (13,111,113,114).

1.10. Profilaxia

O termo profilaxia diz respeito a um conjunto de precauções e cuidados com o objetivo de evitar o desenvolvimento de uma determinada doença. No caso do VIH/SIDA existem dois tipos de profilaxia, a profilaxia de pré-exposição (PrEP) e a profilaxia de pós-exposição (PEP), onde se pretende, respetivamente, prevenir a infeção ou a sua progressão e consequente desenvolvimento de SIDA.

1.10.1. Pré-exposição

A profilaxia de pré-exposição refere-se à prevenção da infeção, neste caso por VIH, e, por isso, é implementada antes da ocorrência de um episódio de comportamento de risco. Neste contexto, a PrEP representa o uso de medicamentos antirretrovirais, sob a forma de administração oral (comprimidos) e é indicada para pessoas seronegativas para o VIH, de forma a impedir que sejam infetadas. Diversos estudos defendem que, com esta prática, se consegue atingir uma redução de 96% da transmissão do VIH, desde que os regimes profiláticos sejam iniciados precocemente (115).

Segundo a Norma nº 025/2017 da DGS, que objetiva a “*Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH no Adulto*”, deverão ser seguidos um dos seguintes regimes profiláticos (116):

1. Tenofovir/emtricitabina – (200 mg + 245 mg) via oral 1 x dia;
2. Tenofovir/emtricitabina – (200 mg + 245 mg) “*on demand*” na dose de dois comprimidos entre 2 a 24 horas antes da exposição e um comprimido a cada 24 horas até à última exposição, não devendo exceder o máximo de sete comprimidos por semana, de acordo com a periodicidade da exposição ao risco acrescido;
3. Monoterapia com tenofovir – (200 mg) via oral, 1x/dia, na presença de intolerância ou toxicidade à emtricitabina;
4. Nas pessoas com infeção crónica por vírus da hepatite B deve ser prescrito Tenofovir/emtricitabina de forma contínua.

Para indivíduos com um risco mais alargado de aquisição da infeção em causa, como por exemplo, a população masculina que estabelece relações homossexuais, os casais heterossexuais com resultados serológicos ao VIH discordantes e entre os utilizadores de drogas injetáveis, é recomendada a combinação de tenofovir com emtricitabina, a qual tem demonstrado ser bastante eficaz em profilaxia (116,117).

De referir, por fim, que a PrEP só protege o indivíduo de contrair a infeção por VIH e não confere proteção contra outras infeções de transmissão sexual. Assim, o uso do preservativo, seja feminino ou masculino, de forma correta e consistente, é das medidas mais seguras de prevenção e, por isso, não deve ser ignorada. Não se pode esquecer que todas as medidas de prevenção e combate à infeção por VIH deverão ser sempre utilizadas como uma estratégia combinada e nunca como uma medida isolada (117).

1.10.2. Pós-exposição

Após a exposição ao VIH, num período máximo de 72h, com o uso de terapêutica farmacológica antirretroviral, é possível evitar que o VIH invada o sistema imunitário do hospedeiro, impedindo,

deste modo, a sua instalação, replicação e, conseqüente, infecção. É exatamente neste conceito que se encaixa a PEP, estando a sua eficácia muito bem estudada, não só através de ensaios em animais, mas também em humanos. (118,119)

Dada a evidência reunida até ao momento permitir observar a PPE como uma medida eficaz na redução do risco da transmissão do VIH, esta foi amplamente implementada por diversos países, sobretudo através da elaboração de protocolos e orientações, aplicando-se quer a profissionais de saúde (profilaxia pós exposição ocupacional, PPEO), quer a outros casos acidentais, como por exemplo, o rompimento do preservativo durante uma relação sexual (profilaxia pós exposição não ocupacional, PPENO) (118,119).

No entanto, apesar da PEP ser bastante eficaz, existem alguns fatores que podem prejudicar essa eficácia, nomeadamente, o início tardio da toma da PEP, dado que para uma maior eficácia, o(s) fármaco(s) deverá(ão) ser tomado(s) o mais cedo possível, no período máximo de 72 horas após a exposição ao vírus; a infecção por um vírus resistente ao fármaco que está a ser administrado na PEP, levando a que este tratamento não tenha o efeito pretendido; e, por último, a questão da adesão à terapêutica, dado que é fundamental que o indivíduo infetado cumpra o tratamento (28 dias) exatamente como prescrito pelo médico. Os efeitos secundários da medicação (diarreia, enxaquecas, náuseas, vômitos e fadiga) constituem os principais motivos de falta de adesão pelo que a PEP só deverá ser recomendada e utilizada após a avaliação individual de benefício-risco (118,119).

De acordo com a recomendação da OMS, a escolha dos medicamentos para a PEP deve basear-se no regime de primeira linha utilizado em cada país, sendo recomendado os seguintes fármacos (120):

1. Tenofovir + lamivudina (ou emtricitabina)
2. Lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir
3. Raltegravir, duranavir/ritonavir ou efavirenz podem ser considerados como opções alternativas, em países onde estejam disponíveis.

Em Portugal, o esquema terapêutico mais recomendado passa pela associação de zidovudina 300 mg (1 comprimido de 12 em 12h), conjuntamente com lamivudina 150 mg (1 comprimido de 12 em 12h) e, ainda, tenofovir 300 mg (1 comprimidos por dia), durante 4 semanas (28 dias, mais ou menos um mês), porém, podem ser considerados outros esquemas terapêuticos, principalmente se existir toxicidade ou alguma intolerância (118,121).

1.11. Rastreio, Diagnóstico e Prognóstico

Na prática clínica, o rastreio equivale à fase de investigação de sinais de uma doença numa dada população (122). É a primeira etapa do diagnóstico da infeção por VIH, realizando-se um teste de rastreio e, caso este seja positivo é posteriormente realizado um teste confirmatório (123).

Tal como ilustrado na Figura 1.12, diferentes marcadores aparecem, progressiva e ordenadamente, durante a infeção pelo VIH, entre eles o ARN viral (a partir do 11º dia após o contágio), o antígeno (Ag) p24 (entre o 14º e 15º dia) e os anticorpos (Ac) produzidos e libertados pelo organismo hospedeiro (por volta do 21º dia) (124).

De acordo com o tipo de técnica empregue e do marcador-alvo, os tempos de ligação para que o teste dê o resultado positivo, são distintos (Figura 1.14) (124):

- A reação em cadeia da polimerase (PCR), que quantifica o ARN viral a partir do 11º dia;
- Os testes *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) de quarta geração que permitem a pesquisa combinada de Ag p24 bem como de Ac, poderão ser aplicados a partir do 14º dia de contacto;
- Os testes clássicos de ELISA, que proporcionam a deteção apenas de Ac anti-VIH, só são adequados a partir do 21º dia.

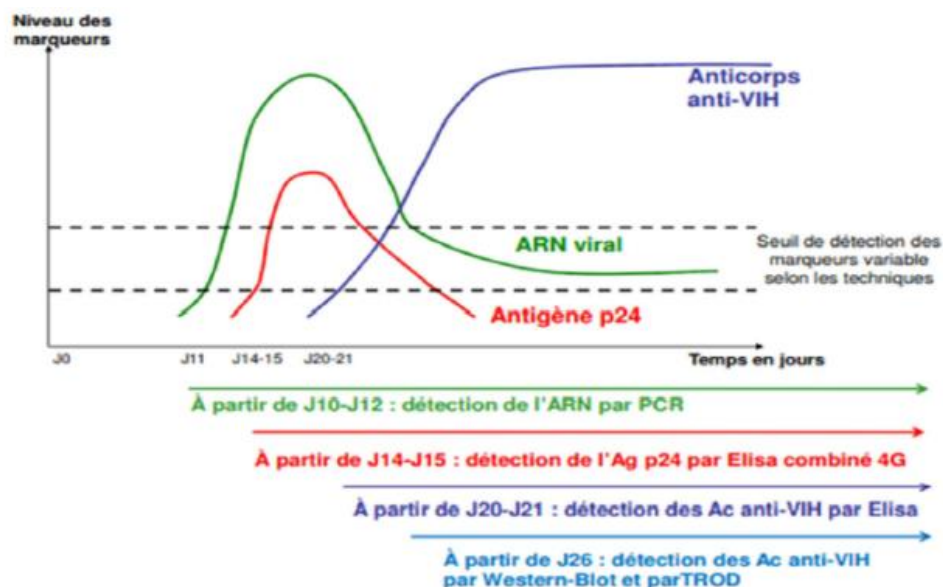


Figura 1.14. Evolução dos marcadores biológicos e tempo de início. (68)

São possíveis duas abordagens distintas para o diagnóstico de infeção pelo VIH (124,125):

- i. Método indireto, que tem como alicerce a pesquisa de Ac específicos anti-VIH produzidos pelo hospedeiro seropositivo para o VIH, onde entram os testes de rastreio e de confirmação;

- ii. Método direto, que permite detetar a presença do próprio vírus ou alguns dos seus componentes (proteínas virais (p24), ARN viral ou ADN proviral). Aqui, integram-se os métodos de isolamento e de cultura viral, a deteção do Ag p24 e a deteção do genoma viral (ARN e ADN) por RT-PCR (Real Time-PCR) e PCR, respetivamente.

O diagnóstico de um indivíduo que esteja na fase aguda da infeção é estabelecido com recurso ao método direto, dado que os Ac só são detetáveis após o início da seroconversão, processo que ocorre na fase assintomática da infeção (94).

Posto isto, existem diferentes tipos de testes no mercado para rastreio e diagnóstico do VIH, consoante a molécula, isto é, o alvo do teste, que se pretende analisar. Na Tabela 1.3 são apresentados resumidamente os principais testes.

Tabela 1.3. Características dos principais testes aplicados para rastreamento e diagnóstico do VIH/SIDA

Tipo de teste	Objetivos	Metodologia	Frequência de utilização	Outras características	Teste confirmatório
Método de co-cultura (126)	Deteção da presença do VIH a nível celular e da transcriptase reversa ou do Ag p24 no sobrenadante	CMSP ¹ , linfócitos ou monócitos, do utente infetado são co-cultivadas com as CMSP ¹ de dadores não infetados, levando à formação de sincícios, no caso do teste ser positivo	Habitual	Eficaz	N/A ²
Método de isolamento viral (127)	Deteção da presença do VIH a nível celular	Isolamento do VIH	Pouco habitual	Especificidade e sensibilidade são elevadas e dependentes da fase da infeção, porém bastante moroso (resultados em 15-30 dias) e dispendioso	N/A ²
ELISA de quarta geração (127–129)	Deteção combinada de Ag/Ac	Método imunoenzimático com leitura final colorimétrica ou fluorimétrica	Mais tradicional	Na ausência de Ac em circulação, é possível detetar a presença do Ag p24, o que permite a identificação de uma infeção em fase precoce; o teste negativo é apenas válido se o indivíduo não fora exposto a um comportamento de risco nas seis semanas anteriores à realização do teste	Se resultado positivo, deve realizar-se o teste confirmatório pelo método <i>Western-Blot</i>
Método de <i>Western Blot</i> (128–130)	Identificação simultânea de Ac e Ag diversos (proteínas diferentes do VIH, geralmente estruturais)	Inclui três etapas: i) separação por tamanho ii) transferência para um suporte sólido iii) marcação da proteína alvo, usando um Ac primário e um Ac	Habitual	Permite distinguir a infeção por VIH-1/VIH-2	Utilizado principalmente como teste confirmatório.

Tipo de teste	Objetivos	Metodologia	Frequência de utilização	Outras características	Teste confirmatório
		secundário adequado para a visualização			
Teste PCR (método de detecção do ácido nucleico) (129,131)	Identificação do ADN proviral nas células infetadas ou do ARN em circulação: genótipo e quantificação viral	PCR	Teste de diagnóstico ou triagem, aplicado 3 dias a 4 semanas após exposição ao VIH; ou para confirmar uma suspeita de infeção numa fase precoce, na presença de sintomas; Teste de eleição para o diagnóstico precoce de recém nascidos, filhos de mães seropositivas, antes dos 18 meses de idade	A especificidade e a sensibilidade elevadas tornam este teste adequado para monitorização da evolução do quadro clínico e do respetivo grau de infeciosidade;	N/A ²
Testes rápidos ou testes <i>point of care</i> (128,129,132)	Pesquisa de Ac anti-VIH	Deteção da presença de Ac anti-VIH (VIH-1/VIH-2), que reagem com Ag virais, previamente fixados num suporte	Teste de rastreio utilizado em farmácias comunitárias e laboratórios de análises clínicas	O resultado obtém-se muito rapidamente e podem ser usadas diversos tipos de amostras biológicas: sangue capilar e/ou total, soro, plasma ou líquido salivar	Se resultado positivo, deve realizar-se o teste confirmatório pelo método <i>Western-Blot</i>
Autotestes ou testes de rastreio rápido (128,133,134)	Identificação de Ac anti-VIH-1 e/ou anti-VIH-2	Ac reagem com Ag VIH-1/2 fixado no suporte do autoteste, sendo a presença do complexo Ag/Ac revelado pelo aparecimento de uma segunda banda corada no teste, já que a 1ª banda serve de reação controlo	Utilizado sempre que o indivíduo pretenda fazer um despiste; a recolha da amostra e a interpretação do resultado são realizadas pelo próprio indivíduo	Testes de fácil aplicação, na privacidade do utente, não requerendo nenhum material, equipamento ou informação específica para além dos que vêm fornecidos no kit; sem necessidade de receita médica.	Qualquer resultado positivo deve ser confirmado por um teste <i>Elisa</i> ou <i>Western Blot</i>

¹Células Mononucleadas de Sangue Periférico

²Not Available ou Not Applicable

Relativamente ao prognóstico, o risco de desenvolvimento de SIDA, morte, ou ambos, é antecipado pelos valores da contagem de células CD4, a curto prazo, e pelo nível plasmático de ARN do VIH, a longo prazo. De referir que, por cada aumento de três vezes na carga viral, a mortalidade aumenta drasticamente, cerca de 50%, nos dois a três anos seguintes. A idade do utente (quanto mais avançada for a idade, maior o risco), a utilização de drogas injetáveis, a existência concomitante de hepatite B ou C, o desenvolvimento de uma condição grave antes de iniciar a terapêutica antirretroviral e a presença de doença cardíaca e/ou infeção hepática são, também, fatores determinantes no prognóstico da infeção pelo VIH (135–137).

Um outro fator de prognóstico passa pela ativação imunitária, que é avaliada pela expressão dos marcadores da ativação em linfócitos CD4 e CD8. Apesar de não estar ainda claro, acredita-se que esta ativação seja devida ao dano causado pelo VIH, provocando o extravasamento e a propagação de bactérias intestinais, ao longo da mucosa do cólon. Esta ativação é um forte indicador de prognóstico, todavia, é pouco aplicada clinicamente em virtude da pouca disponibilidade do teste. Para além disso, essa ativação retrocede, com a terapêutica antirretroviral, alterando o prognóstico e tornando-se, assim, o teste menos relevante (136).

1.12. Monitorização

A monitorização do VIH é, habitualmente, efetuada através de análises clínicas sanguíneas específicas, que permitem a contagem de linfócitos CD4 e a determinação da carga viral. Estes parâmetros laboratoriais devem ser realizados de forma regular, de modo a permitir uma vigilância contínua da evolução da referida infeção viral. Estas duas medições são de sobeja importância, porque permitem ao médico saber o momento em que se deve iniciar o tratamento com fármacos antirretrovirais, quais os efeitos prováveis que poderão advir do tratamento, bem como que outros medicamentos poderão ser necessários para prevenir eventuais infeções secundárias (114,137).

Dado que a contagem das células CD4 reflete o grau de imunossupressão da pessoa seropositiva VIH, caso estes valores estejam baixos, os indivíduos podem contrair e desenvolver infeções oportunistas mais facilmente, assim como outras complicações, nomeadamente determinados tipos de cancro. Uma pessoa dita saudável, entenda-se, não infetada pelo VIH, apresenta, geralmente, valores de contagem de células CD4 maiores do que 500 células/microlitro (μL), embora existam pessoas cuja contagem de leucócitos é habitualmente baixa. Já um indivíduo positivo para o VIH, poderá apresentar valores abaixo de 200 células/ μL , motivo pelo qual corre um maior risco de adquirir infeções oportunistas e/ou cancro. Se o tratamento farmacológico antirretroviral for iniciado quando os níveis de contagens de células CD4 se encontram acima de 500 células/ μL , e não mais tarde, o prognóstico é mais favorável e vantajoso (114,137).

A carga viral, parâmetro avaliado através de um teste PCR, reflete as taxas de replicação viral e ajuda a prever, aproximadamente, a que velocidade diminuirão os níveis de células CD4, nos anos posteriores. Uma carga viral crescente pode indicar não adesão à terapêutica HAART, resistência a um ou mais fármacos antirretrovirais e/ou interação com outro(s) medicamento(s). A carga viral, pode, ainda, variar de indetectável (menos de 20-50 cópias do genoma viral/mL de sangue do hospedeiro) a mais de um milhão de cópias/mL (114,137).

O grau de replicação viral está relacionado com a taxa de declínio de células CD4 e, conseqüentemente, com a progressão da doença. Assim, com um tratamento eficaz, a carga viral diminui para níveis muito baixos dentro de semanas, a contagem de células CD4 começa a recuperar, até, idealmente, voltar à normalidade. Para além disso, o risco de infecções oportunistas relacionadas com VIH e de desenvolvimento de um eventual cancro, diminui (114,137).

De modo a auxiliar na monitorização de utentes com VIH, a OMS em conjunto com outros parceiros internacionais, nomeadamente muitas instituições e organizações de saúde, sobretudo, aquelas ligadas à infeção por este vírus, lançaram um manual com diretrizes (*Guideline*) de acompanhamento, quer para o tratamento farmacológico antirretroviral, quer para os cuidados de saúde necessários a ter com estes indivíduos (*Patient Monitoring Guidelines For VIH Care And Antiretroviral Therapy (ART)*). Este manual visa ajudar no desenvolvimento de um sistema eficaz de monitorização de utentes com este tipo de terapêutica (138).

1.13. Tratamento Farmacológico

A abordagem farmacológica da infeção por VIH passa, fundamentalmente, pelo uso de terapêutica antirretroviral. Embora este tratamento não seja curativo, proporciona às pessoas seropositivas para VIH uma maior esperança de vida com melhor condição de saúde, reduzindo também o risco de transmissão interindividual (4).

Esta terapêutica tem como principais objetivos reduzir os níveis plasmáticos de ARN do VIH a valores não detetáveis (<20 a 50 cópias/mL), ou seja, obter uma carga viral baixa ou suprimida, e restaurar, para valores de referência, a contagem de linfócitos CD4, permitindo assim uma recuperação do sistema imunitário (4,5).

Existem seis tipos principais de medicamentos antirretrovirais, sendo bastante variadas as classes terapêuticas utilizadas para o VIH/SIDA, diferindo entre si, sobretudo, no local de atuação no ciclo replicativo do vírus (Figura 1.15). Existem classes que inibem as enzimas do VIH necessárias à sua replicação, nomeadamente a transcriptase reversa, onde se integram os Inibidores Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INTR), os Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleósidos (nRTI),

que inibem a enzima transcriptase reversa da mesma forma que os INTR, mas não necessitam de fosforilação inicial, e os Inibidores Não Nucleósidos da Transcriptase Reversa (INNTR); as enzimas fundamentais na maturação do vírus, ou seja, os Inibidores da Protease (IP); a entrada do VIH nas células hospedeiras, onde entra a classe dos Inibidores de Fusão (IF) e dos Inibidores do CCR5, também designados Antagonistas dos Coreceptores; e, por último, aqueles que impedem a integração do material genético viral no ADN humano, os Inibidores da Integrase (4,139,140).

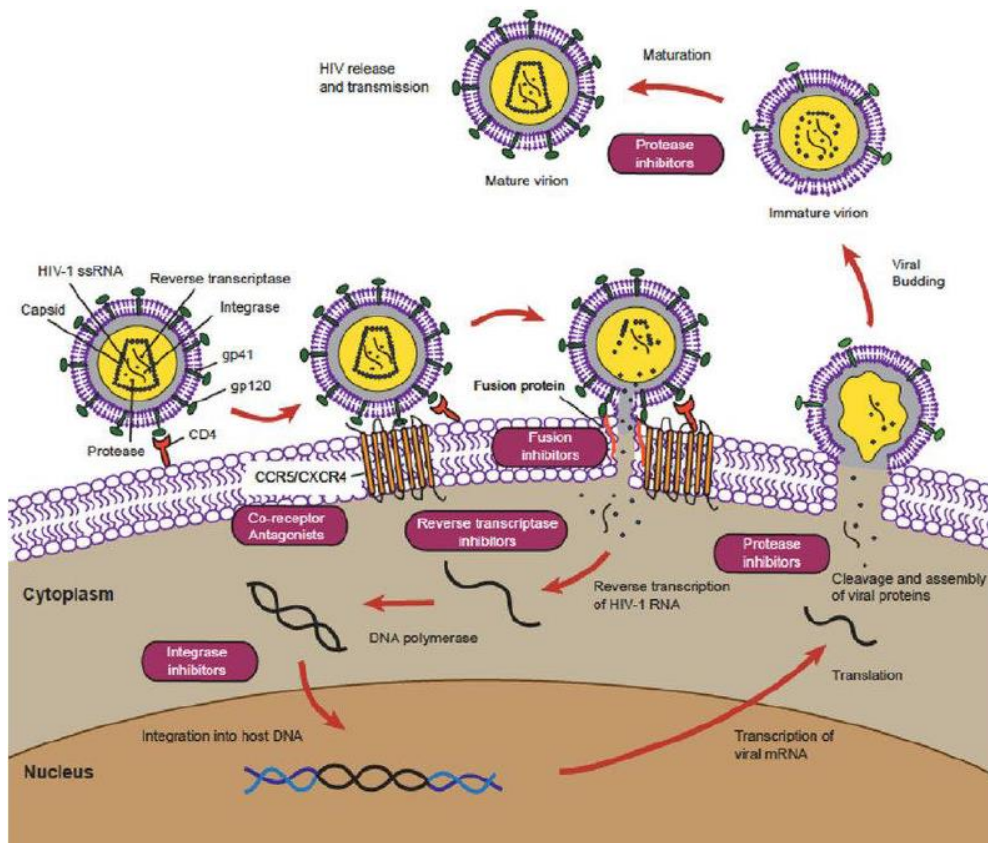


Figura 1.15. Alvos terapêuticos dos antirretrovirais no ciclo replicativo do VIH (141).

Os INTR, nRTI e INNTR constituem o alicerce de um tratamento antirretroviral combinado de primeira linha, que é, normalmente, administrado numa única forma farmacêutica, habitualmente um comprimido. Quanto aos inibidores do CCR5, estes não são adequados para todos os indivíduos e, por isso, não são prescritos de modo frequente como tratamento de primeira linha antirretroviral, até porque, antes de iniciar a terapêutica com esta classe farmacológica é premente realizar um teste farmacogenómico para assegurar que o tratamento é eficaz e, potencialmente, seguro (140).

De modo geral, no tratamento completo, há a combinação de fármacos de duas a quatro classes distintas, garantindo um potente e eficiente tratamento contra a infeção viral causada pelo VIH. A grande maioria das pessoas infetadas inicia o tratamento farmacológico com dois INTR em combinação com um INNTR ou um IP e um inibidor da integrase. Estes medicamentos constantes nas linhas

orientadoras para o tratamento da infeção pelo VIH são aprovados para comercialização na UE. No entanto, devido a circunstâncias muito específicas, podem ser recomendados outros medicamentos antirretrovirais, que não se encontram autorizados, por exemplo em Portugal, através da Autorização de Utilização Excepcional (AUE), concedida pelo INFARMED, I.P., mediante análise e justificação clínica e suportada cientificamente (140).

A prescrição e dispensa destes medicamentos ocorre a nível hospitalar, sendo a primeira executada pelo médico infecciosologista numa consulta e a segunda pelo farmacêutico no ambulatório dos serviços farmacêuticos. A prescrição abrange, normalmente, o período entre consultas, no entanto, em casos nos quais o período entre estas é muito alargado, a prescrição é dirigida a um máximo de três meses, sendo necessária uma avaliação pelo médico após este período (140).

Como qualquer outro fármaco, também os antirretrovirais podem provocar efeitos adversos, o que acontece com maior frequência nas primeiras semanas de tratamento, tendendo depois a diminuir ou a desaparecer. Entre os mais frequentemente reportados incluem-se as cefaleias, as náuseas, a diarreia e o cansaço. Ainda assim, existem eventos mais graves, nomeadamente, erupções cutâneas severas, febre e reações de hipersensibilidade. Todas estas ocorrências deverão ser reportadas de forma imediata ao médico ou farmacêutico que acompanha o doente. A monitorização contínua é também fundamental, seja na consulta médica, seja na consulta farmacêutica (140).

Na Tabela 1.4 encontram-se os fármacos antirretrovirais, agrupados de acordo com a sua classe terapêutica (4,139,140,142).

Tabela 1.4. Fármacos antirretrovirais direcionados para o tratamento do VIH/SIDA, organizados de acordo com a sua classe terapêutica. Adaptado de INFOMED.

Inibidores da Transcriptase Reversa		Inibidores da Protease	Inibidores da Integrase	Antagonistas dos Recetores CCR5	Inibidores da Fusão
<u>Análogos dos Nucleósidos</u>	<u>Não Nucleósidos</u>				
Emtricitabina	Efavirenz	Fosamprenavir	Elvitegravir	Maraviroc	Enfuvirtida
Abacavir	Nevirapina	Indinavir	Dolutegravir		
Tenofovir	Rilpivirina	Lopinavir	Raltegravir		
Zidovudina	Etravirina	Nelfinavir	Bictegravir		
Didanosina	Doravirina	Tipranavir			
Lamivudina		Ritonavir			
		Saquinavir			
		Darunavir			
		Atazanavir			

A zidovudina foi o primeiro antirretroviral a ser aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em 1987 (Figura 1.16), embora tenha sido desenvolvida em 1964 como anticancerígeno. Este fármaco continua atualmente a ser utilizado em combinação com outros antirretrovirais. Depois da zidovudina foram descobertos novos fármacos que foram, também, integrados na família dos INTR (143,144).

Anos mais tarde, em 1995, surge uma outra classe de medicamentos, os IP, com a aprovação do saquinavir pela FDA. Este foi um marco importante da terapêutica antirretroviral, pois esta classe de fármacos consegue uma forte supressão da replicação viral por um longo período de tempo, permitindo, simultaneamente, uma recuperação do sistema imunitário. No ano seguinte, em 1996, surgem os INNTR, com a aprovação da nevirapina. Em 2003 foi aprovada a enfuvirtida, o primeiro IF e, cinco anos mais tarde, surgiu o primeiro inibidor da integrase, o raltegravir (143).

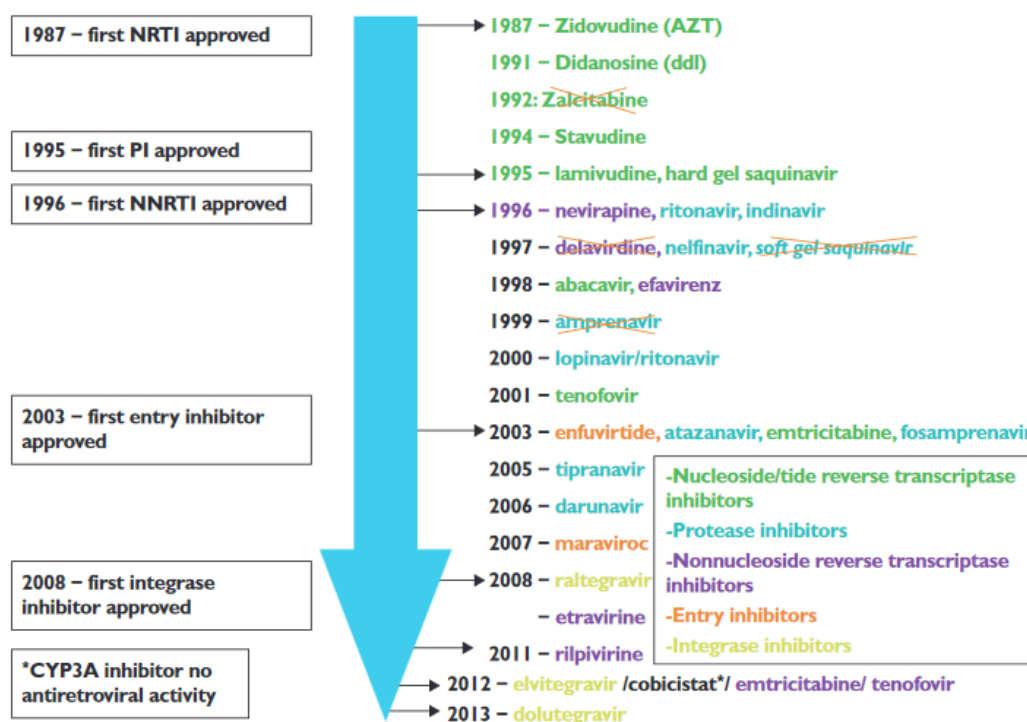


Figura 1.16. Cronologia de desenvolvimento de fármacos antirretrovirais (143).

A evolução no conhecimento relativo à doença e o desenvolvimento na área dos antirretrovirais tem sido exponencial, possibilitando a descoberta de novos fármacos e criação de regimes terapêuticos combinados mais eficazes.

1.13.1. Custo Global dos Antirretrovirais

Segundo a mais recente *Monitorização do Consumo de Medicamentos no Meio Hospitalar*, no período de janeiro a setembro de 2020, a despesa com medicamentos nos hospitais do Serviço Nacional de

Saúde (SNS) rondava os 1024 milhões de euros. Deste total, a área de prestação mais significativa, com aproximadamente 84% dos consumos, corresponde ao ambulatório hospitalar, que integra as áreas de consulta externa e produtos cedidos ao exterior, com um peso de 48,6%, e hospital de dia, com 34,7%. Verifica-se a mesma tendência no período de janeiro a dezembro de 2019, o que significa que a área de prestação com maior despesa corresponde ao ambulatório hospitalar (145,146).

Das classes terapêuticas com maiores encargos, desde janeiro a setembro de 2020, destacam-se os imunomoduladores e os antivíricos, com um investimento de 330 272 421€ e 151 121 113€, respetivamente. Estas duas classes terapêuticas, comparando com o ano de 2019, continuam a ser aquelas que apresentam uma maior despesa para o SNS, o que permite descartar os efeitos da pandemia COVID-19 sobre os gastos de medicamentos a nível hospitalar (147).

Em 2019 e 2020, no topo da lista das substâncias ativas mais dispendiosas lidera a associação de antirretrovirais mais utilizada na infeção por VIH, o dolutegravir, abacavir e lamivudina, assim como as substâncias dolutegravir e raltegravir. (147).

Nos últimos cinco anos o peso na despesa total de medicamentos com indicação terapêutica para o VIH tem variado, tendo representado 23,57% dos encargos totais em 2015, 24,49% em 2016, 22,27% em 2017, 19,10% em 2018 e 13,6% em 2019. No ano de 2019, a despesa de cerca de 176,9 milhões de euros representou uma variação de menos 11% em relação ao ano anterior (147).

Os custos por cada regime terapêutico revelam que o que contribui numa maior percentagem para a despesa é a associação de dolutegravir, abacavir e lamivudina (39 832 665€). Em 2020 (janeiro a setembro) a terapêutica para VIH representa cerca de 13,5% do total de despesas, aproximadamente 138,5 milhões de euros, com uma variação de mais de 1,3% comparando com o período homólogo do ano anterior. Na Figura 1.17 encontra-se representado o custo, por regime terapêutico para o VIH, no período de janeiro a setembro de 2020 (147).

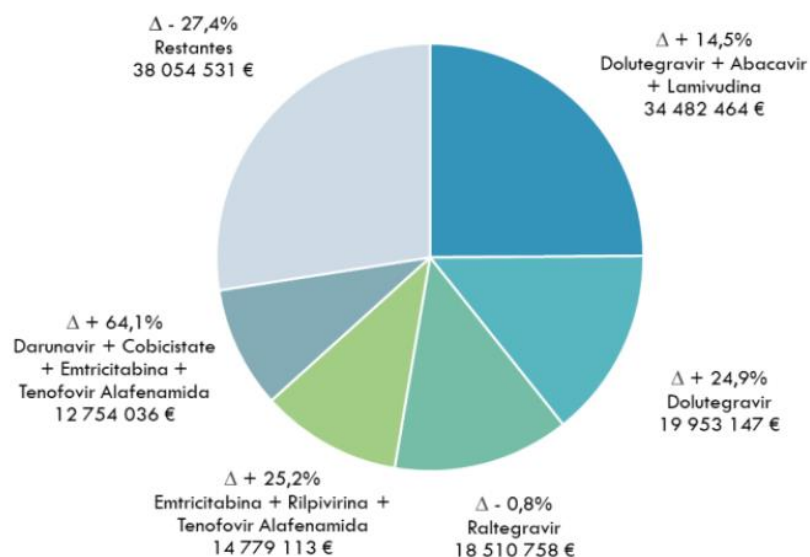


Figura 1.17. Gráfico relativo ao custo por regime posológico de tratamento do VIH, no período de janeiro a setembro de 2020. Retirado de *Infarmed: Monitorização do Consumo de Medicamento em Meio Hospitalar* (145).

Quando ao custo mensal de tratamento, correspondente aos encargos com todos os medicamentos indicados para o tratamento da infeção VIH/SIDA, dividido pelo número de doentes a quem foram dispensados esses medicamentos em ambulatório hospitalar, é um valor que tem vindo a decrescer ao longo dos últimos cinco anos atingindo em 2019 o valor médio de aproximadamente 423€ (147).

B. Farmacogenómica e Farmacogenética

1. Conceitos Gerais

O gene é considerado a unidade cromossómica fundamental da hereditariedade, dado que condiciona a transmissão e a manifestação dos caracteres cedidos verticalmente à descendência. É constituído por um segmento de ADN, sendo este o responsável por uma certa característica do fenótipo, como por exemplo, a cor dos olhos e da pele de um indivíduo. Quando se usa o termo fenótipo, de forma geral, refere-se, principalmente, à aparência de um indivíduo, dado que este termo pretende designar as características externas, morfológicas, fisiológicas e comportamentais. O fenótipo pode, por isso, ser definido, como o conjunto das ações individuais de cada gene, influenciadas por certos fatores, como hormonas, efeitos ambientais e interações celulares. Já o termo genótipo é determinado pelo conjunto de cromossomas, herdados dos pais, e diz respeito à constituição genética de uma célula e, portanto, de qualquer indivíduo, determinando as suas características (fenótipo) (148,149).

Um dos fatores responsáveis pela seleção natural e continuidade da espécie humana é a variabilidade genética, onde estão envolvidos polimorfismos e mutações que passam a integrar o genoma humano

e, no qual, podem permanecer durante um tempo indeterminado. Quanto mais vantajosa a alteração, mais benéfica é para a espécie e, por isso, mais tempo persiste no genoma, passando de geração em geração. Este processo de mudanças poderá ocorrer a diferentes níveis e zonas do genoma humano diplóide, existindo cerca de 6×10^9 nucleótidos, o que conduz a, aproximadamente, duzentas novas mutações/polimorfismos por geração, motivo pelo qual, existe uma maior variabilidade genética associada a maiores populações (150).

Apesar de ambos os termos – mutação e polimorfismo – designarem alterações a nível da sequência de ADN, referem-se a mudanças diferentes, sobretudo no que respeita à frequência da mesma. Uma mutação é definida como sendo qualquer mudança verificada na sequência de ADN, fora do normal e que não surge de forma frequente na população. Verifica-se, então, a alteração, provocada pela mutação, de um alelo normal (referência) prevalente na população, para um alelo com a variante rara e anormal. De referir que nem todas as mutações levam à ocorrência de patologias, existindo aquelas que apresentam um efeito neutro ou mesmo benéfico. Por outro lado, segundo a definição, um polimorfismo é uma variante na sequência de ADN mais comum na população, uma vez que para se poder considerar polimorfismo, o alelo menos comum terá de ter uma prevalência igual ou superior a 1% na população. Caso essa frequência seja inferior a 1%, considera-se a alteração no ADN como uma mutação e não é por ser menos comum que deverá ser mais ou menos desprezada, antes pelo contrário, existem alterações que poderão ser fatais nos indivíduos que a manifestam. Posto isto, todos os polimorfismos começam, primeiramente, por ser uma mutação e com a evolução e a hereditariedade, de geração em geração, tornam-se cada vez mais prevalentes, dado que são alterações vantajosas ou que não apresentam consequências patogénicas, persistindo, assim, ao longo do tempo no genoma humano (150).

Existem vários tipos de mutações e polimorfismos, todavia a forma mais vulgar, com uma frequência de cerca de 90%, é a troca de nucleótido único, do inglês "*single nucleotide polymorphism*" (SNP) também conhecida por mutação pontual. Poderão ocorrer dois grandes tipos de SNP: a transição, onde poderá ocorrer a troca de uma purina por outra purina (ex: adenina por guanina) ou a troca de uma pirimidina por outra pirimidina (ex: citosina por timina), e a transversão, que se caracteriza pela troca de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa (ex: adenina por citosina). Devido à capacidade das enzimas de reparação do ADN reconhecerem mais facilmente um erro de replicação associado às trocas por transversões, as transições são mais habituais. No genoma humano, existem cerca de 3 a 10 milhões de SNP considerados como polimorfismos, devido à frequência superior a 1%, os quais podem ser encontrados quer em regiões codificantes quer em regiões não-codificantes. No caso da alteração ocorrer numa zona codificante, pode acontecer o polimorfismo originar uma proteína alterada que pode, por sua vez, resultar no aparecimento de diversas doenças. Contrariamente e com

uma maior frequência, existem, também, alterações ditas neutras, porque, apesar de haver troca de codão, este codifica para o mesmo aminoácido, não ocorrendo alterações a nível da proteína formada (150).

Outro tipo de mutações/polimorfismos, que também poderão levar à modificação do quadro de leitura, alterando o processo de síntese proteica, devido à alteração dos codões (conjunto de três nucleótidos), são as inserções e as deleções, também conhecidas por INDEL, onde há, respetivamente, a adição e a eliminação de um ou mais nucleótidos da sequência habitual de bases, normalmente durante o processo replicativo do ADN. Caso se dê a inserção ou deleção de um ou dois nucleótidos, irá ocorrer alteração no quadro de leitura, originando, no final da tradução, um aminoácido diferente do suposto e, como consequência, uma proteína completamente distinta. Caso ocorra a inserção ou deleção de um codão inteiro, a sequência de leitura dos aminoácidos não irá ser alterada, verificando-se, apenas, um aminoácido a mais ou a menos na proteína final resultante (150).

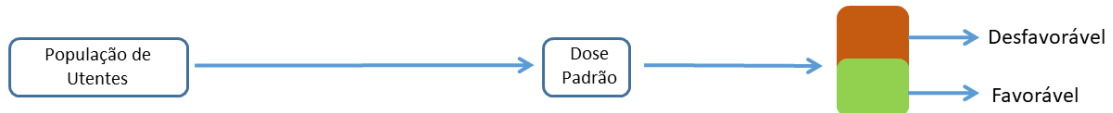
Existem, ainda, as designadas CNV (*copy number variation*), variações estruturais, as quais se desconhece ainda o real contributo para doenças no Homem, onde há, resumidamente, a repetição total de um determinado gene. Quando se procede à análise da região cromossómica do indivíduo com esta variação, observa-se o gene em duplicado, embora, existam casos onde se verifica o gene em triplicado ou quadruplicado, ou mesmo em maior número de cópias. Isto tem particular interesse, porque caso se trate de um gene que esteja relacionado com a sensibilidade a determinado fármaco, poderão surgir várias e severas reações adversas, na eventualidade da dose não ser ajustada a este doente (151).

No início do século XXI, foi determinada a sequência de todo o genoma humano no âmbito do projeto *Human Genome Project* (HGP), que impulsionou o desenvolvimento de outras áreas, inclusive, a área da medicina, surgindo por esta altura, a medicina personalizada (152). Esta nova área, fundamentada na individualização do tratamento do doente, tem como principal objetivo garantir a “*atribuição do medicamento correto, na dose certa, ao doente certo*”, tendo em conta os fatores intrínsecos e extrínsecos inerentes a cada indivíduo. Este conceito de medicina personalizada expressa a “*prática de adaptar o tratamento à condição médica individual, genética, demográfica, meio ambiente e estilo de vida*” (153,154), pretendendo, desta forma, otimizar a estratificação dos doentes em subgrupos. Para isso baseia-se na suscetibilidade individual para desenvolver uma determinada patologia ou resposta a um fármaco ou classe de fármacos específico(a), ao invés do desenvolvimento de um medicamento específico para cada doente (155).

Posto isto, existem duas estratégias diferentes aliadas à medicina convencional e à medicina personalizada (Figura 1.18). A primeira visa, sobretudo, através do princípio da oposição, generalizar

tratamentos através de procedimentos padronizados, de modo a prevenir, diagnosticar e tratar diversas doenças, sejam elas físicas ou mentais, baseando-se em evidências científicas. Quanto à medicina personalizada objetiva a estratificação prévia da população de doentes, em diferentes níveis quanto à sua suscetibilidade ao desenvolvimento de uma doença, ou na resposta terapêutica, com o ajuste do tratamento em função do nível da estratificação em que o indivíduo se encontra (156,157).

Medicina Convencional



Medicina Personalizada

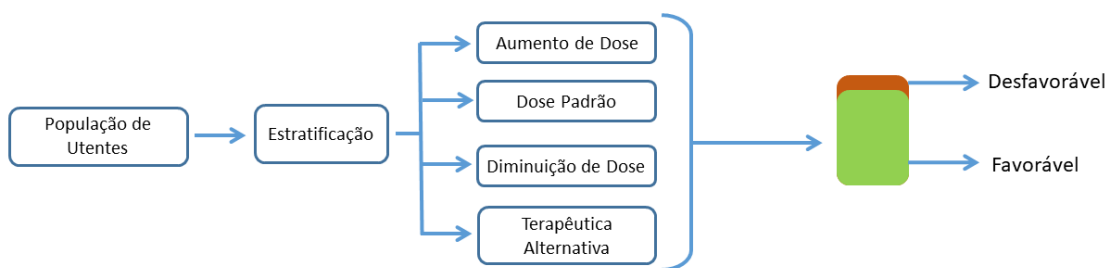


Figura 1.18. Comparação entre modelo tradicional de desenvolvimento clínico vs aplicação de ferramentas de precisão. A medicina tradicional abrange a aplicação da terapêutica padrão a uma população heterogênea, traduzindo-se em respostas farmacológicas equivalentes, enquanto a medicina personalizada visa a estratificação prévia da população de doentes, com adaptação do tratamento em função dessa classificação. Deste modo, espera-se uma resposta mais favorável no segundo caso. Adaptado de (157).

Durante muito tempo, pareceu não haver consenso relativamente à definição dos termos farmacogenética e farmacogenómica, sendo, muitas vezes, utilizados incorretamente, como sinónimos, numa tentativa de simplificação. No entanto, os termos não são alusivos ao mesmo conceito. Segundo a Agência Europeia do Medicamento (EMA – *European Medicines Agency*), a farmacogenética refere-se ao “estudo de variações inter individuais na sequência de ADN que se relacionam com a resposta variável a fármacos”, sendo, por isso, considerada um braço da farmacogenómica, já que, segundo o mesmo organismo, farmacogenómica é definida como “o estudo da variabilidade na expressão de genes individuais relevantes para a doença e a terapêutica, bem como a resposta a nível celular, tecidual, individual ou populacional”, visando assim otimizar e personalizar a terapêutica e eficácia da mesma (158,159).

A variabilidade genética pode originar diferentes respostas, sobretudo nas fases de metabolismo e excreção, devido às diversas variações nos genes responsáveis pela tradução das proteínas envolvidas. Deste modo, e tendo em consideração a sua expressão clínica, pode influenciar quer a farmacocinética quer a farmacodinâmica (160–163).

Assim, a farmacogenómica e a farmacogenética, através da estratificação de doentes e prescrições tendo em conta o genoma do indivíduo – prescrições *genotype-informed* – tornam-se ferramentas fundamentais para garantir terapêuticas seguras e efetivas, uma vez que pretendem coadjuvar na compreensão e descrição das diferenças fisiopatológicas, que originam as diversas respostas ao mesmo tratamento (161,164).

Há ainda a referir, a existência de uma outra área também em crescimento, designada epigenética, que se ocupa do estudo da *“herdabilidade, tanto meiótica como mitótica, de variações na expressão ou atividade dos genes, sem que se observe qualquer alteração na sequência de ADN”*, ou seja, uma mudança no fenótipo sem alterar o genótipo. Fatores ambientais naturais, como a variação da temperatura, ou fatores ambientais exógenos, como a exposição a determinados agentes poluentes ou metais, podem ser responsáveis pelo aparecimento destas alterações epigenéticas, assim como o avançar da idade. O facto destas alterações terem efeito a nível da expressão dos genes, podem induzir a mudanças fenotípicas nos organismos, preservando-se durante a divisão celular e passando-as de geração em geração. Os mecanismos epigenéticos afetam a expressão genética a diferentes níveis, sendo as mais importantes: a metilação, onde há ligação de um grupo metilo a locais específicos do ADN, com o objetivo de bloquear a leitura do gene; a modificação de histonas, onde pode haver adição ou remoção dos seus grupos químicos, de modo a permitir ou não a leitura desse gene; e o ARN não codificante, que auxilia no controlo da expressão génica, através da ligação, em simultâneo, com outras proteínas, ao ARN codificador, de modo a que não ocorra a tradução deste e, conseqüentemente, não se formem proteínas. Para além disto, o ARN não codificante consegue, também, captar outras proteínas com capacidade de modificar as histonas, de forma a permitir ou não a leitura dos genes (165–168).

2. O Papel e Importância da Farmacogenómica

Segundo o relatório *“Medicines use in primary care in developing and transitional countries”*, publicado em 2009 estima-se que no período compreendido entre 1990 e 2006 cerca de 50% dos medicamentos foram incorretamente prescritos, dispensados ou vendidos e, conseqüentemente, a mesma percentagem de doentes não tomou ou aderiu, adequadamente, à sua terapêutica farmacológica, afetando os resultados clínicos e aumentando a possibilidade de ocorrência de reações adversas. A polimedicação, o uso excessivo de injeções, a administração incorreta de antimicrobianos, o

incumprimento na prescrição de acordo com as *guidelines* clínicas, assim como, a automedicação em excesso e incorreta, constituem os principais fatores condicionantes de uma má utilização dos medicamentos, de acordo com o referido relatório (169). Em concordância, um outro estudo, relata que 2,3 milhões de notificações de reações adversas foram reportadas contra 6000 medicamentos comercializados entre 1969 e 2002. No entanto, somente 75 destes fármacos, o que equivale aproximadamente a 1%, foram retirados do mercado nesse período, embora isto não se verifique de forma linear a nível mundial. A maioria dos medicamentos foram retirados nos EUA e em países europeus, porém, certos países continuam a comercializar alguns deles (170). A hepatotoxicidade (27,9%) foi o principal motivo de retirada de medicamentos pela FDA, tendo-se seguido a toxicidade cardiovascular (17,4%), a toxicidade hematológica (10,4%), a carcinogenicidade (6,3%), a neurotoxicidade (6,3%), a nefrotoxicidade (5,6%), as reações alérgicas (3,5%) e o uso abusivo dos fármacos (3,5%) (171).

O uso racional do medicamento e a consequente otimização da terapêutica farmacológica, através da diminuição dos problemas relacionados com a segurança (reações adversas, sobretudo) e da maximização da eficácia dos fármacos, têm constituído os dois pontos basilares no que toca ao desenvolvimento de novas terapêuticas. Neste sentido, o recurso à farmacogenómica tem como objetivo contribuir para estas premissas, diminuindo a incidência de reações adversas, o tempo e os custos relacionados com o desenvolvimento de novas moléculas, permitindo uma identificação precoce dos doentes, de modo a garantir que a terapêutica farmacológica é efetiva naquele doente específico, minimizando o número de tentativas e erros, bem como o custo e o tempo associados, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida do indivíduo (172,173). Além disso, é também de crucial importância o papel da farmacogenómica na reintrodução de diversos fármacos no mercado, excluídos devido a problemas relacionados com segurança ou efetividade, uma vez que é possível obter-se um perfil genómico de distintos subgrupos populacionais, estratificando esta população e permitindo conhecer quem pertence ao subgrupo de risco. Assim, garante-se que a administração de um fármaco específico, num determinado indivíduo, é efetiva e segura (174).

No âmbito da terapêutica antirretroviral associada ao VIH/SIDA é relevante o papel da farmacogenómica enquanto potenciadora de resultados clínicos positivos. Vários foram os genes identificados e implicados no metabolismo, transporte e efeitos adversos associados a este tipo de terapêutica. Daí a importância da identificação dos diferentes alelos destes genes, dado que ajuda na seleção da terapêutica, bem como no ajuste de dose, resultando em tratamentos mais personalizados.

O conhecimento da hipersensibilidade associada ao abacavir e relacionada com a variante HLA-B*5701, no início dos anos 2000, constituiu um marco importante na farmacogenómica, dado que se

descobriu que esta variante leva a uma alteração na sequência da proteína responsável pela metabolização do abacavir (174,175).

O abacavir é um inibidor nucleósido da transcriptase reversa, bastante utilizado no tratamento em doentes com VIH/SIDA. Porém, na população caucasiana, verifica-se que 5 a 8% dos doentes com esta terapêutica implementada, desenvolvem uma reação de hipersensibilidade caracterizada por febre, *rash* cutâneo, diarreias, náuseas, sintomas respiratórios, entre outros, aconselhando-se a não reintrodução do mesmo, por poder ser fatal (176).

No decorrer da descoberta desta associação de hipersensibilidade ao abacavir e a variante HLA-B*5701 foi realizado um estudo clínico, denominado PREDICT-1. Os resultados revelaram uma prevalência do HLA-B*5701 de 5,6% no grupo que realizou o teste genómico (*screening*), significando que este biomarcador estava presente em 109 pessoas de um total de 1956 doentes, comparativamente com 2,7% relativo ao grupo controlo (ausência de *screening*) na amostra com o mesmo universo. É, assim, realçada a importância deste teste, particularmente na prevenção de efeitos adversos graves do referido fármaco, minimizando a probabilidade de tais eventos ocorrerem e contribuindo para uma terapêutica individualizada mais efetiva. Com este estudo, o RCM do abacavir foi atualizado e, aquando da prescrição e antes de se iniciar a terapêutica, é recomendado que seja realizado o teste farmacogenómico, independentemente da origem étnica do indivíduo, de modo a averiguar a presença ou ausência do alelo HLA-B*5701. Este fármaco está completamente contraindicado em doentes infetados pelo VIH e que apresentem o alelo HLA-B*5701. Neste contexto, o alelo em questão acaba por funcionar como um biomarcador para se testar a possibilidade de administração do abacavir (152,177).

Resumidamente, a farmacogenómica é uma nova área bastante promissora que procura identificar genes que predisponham o indivíduo para uma determinada doença, afetem a farmacocinética e farmacodinâmica de um fármaco e condicionem as respostas aos fármacos, inclusive o aparecimento de reações adversas. Deste modo será possível otimizar o uso racional de fármacos, visando melhorar as condições de saúde pública a nível mundial, reduzir custos associados a tratamentos de reações adversas, minimizar o número de medicamentos retirados do mercado resultantes de problemas de segurança e permitir a criação de um banco de dados genéticos, facilitando, por exemplo, a pesquisa e o desenvolvimento de novos fármacos (178–180).

3. Identificação de Marcadores Farmacogenómicos

Um biomarcador genético, também designado por marcador biológico, por definição, é *“uma característica, que pode ser medida ou avaliada de forma objetiva (mensurável), sendo um bom indicador de processos biológicos normais, de processos patogénicos ou de uma resposta*

farmacológica a determinada(s) intervenção(ões) terapêutica(s)” (181). Na grande maioria, estes biomarcadores são células específicas, como proteínas, enzimas, hormonas ou outras moléculas, por exemplo, que possuem características genéticas, o que inclui o ADN e o ARN. Na prática clínica, estes marcadores são de grande importância, sobretudo para a identificação do risco de desenvolvimento de uma doença ou para o seu diagnóstico, bem como para o reconhecimento de respostas individuais a determinada terapêutica farmacológica. O estudo e a avaliação destas moléculas possibilitam reduzir ou eliminar efeitos adversos, ou efeitos tóxicos, porque permitem ajustar a dose, de forma personalizada, contribuindo para a otimização da efetividade e da segurança da administração dos fármacos. Deste modo, variações genéticas que se encontrem relacionadas com diferentes fenótipos de resposta a medicamentos são aceites como marcadores farmacogenómicos (174,181,182).

Os biomarcadores apresentam diferentes características e, por isso, podem pertencer a variados tipos, como, fisiológicos (funções de órgãos), físicos (alterações características em estruturas biológicas), histológicos (amostras de tecido obtidas por biopsia) ou anatómicos. De acordo com Lin *et al.* (2007) (183), os biomarcadores classificam-se consoante a sua utilização específica: diagnóstico diferencial de doenças, resposta clínica e diferenciação da mesma, identificação do grau de risco presente, pesquisa de polimorfismos nos alvos terapêuticos e determinação, bem como, apuramento da dose ideal, suscetibilidade e resistência aos fármacos. Possibilitam, ainda, a estratificação de doentes, assim como a identificação da gravidade ou progressão de uma determinada doença, o prognóstico ou a monitorização de um determinado tratamento. Assim, para as autoridades reguladoras, os biomarcadores poderão ser uma ferramenta útil para a decisão de aprovação de comercialização e administração de um medicamento (181,183). Deste modo, o estudo e a pesquisa destes marcadores é relevante dado que permite a associação do doente a uma das três classes típicas de fenótipos de resposta: i) indivíduos que respondem efetivamente à terapêutica; ii) indivíduos que não respondem, de todo à terapêutica instituída e iii) indivíduos que apresentam um grau elevado de risco de toxicidade (184).

Dado que a nível hospitalar se verifica um elevado número de internamentos relacionados com reações adversas a medicamentos (RAM) e que, no campo da pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, se verifica uma elevada taxa de novos medicamentos que não são aprovados nem comercializados devido aos seus potenciais efeitos adversos, a farmacogenómica/farmacogenética tem-se focado, nos últimos anos, no estudo e compreensão dos mecanismos moleculares correlacionados com reações adversas e na descoberta de biomarcadores genéticos que permitam identificar indivíduos de risco. Para isso, a procura destes biomarcadores centra-se, particularmente, na variação de genes codificadores de proteínas cruciais para a farmacocinética e farmacodinâmica. Assim, as alterações que possam ocorrer, por exemplo, na sequência de aminoácidos das enzimas

envolvidas no metabolismo podem levar a atividade enzimática aumentada, levando a níveis elevados de substratos ou, no caso de pró-fármacos, níveis elevados de metabolito ativo, que podem causar os ditos efeitos adversos (182).

Quanto a limitações inerentes à pesquisa nesta área, passam sobretudo pelo desenho dos ensaios, não sendo muitas das vezes o mais adequado nem fácil de implementar, assim como por influências de múltiplos genes que levam à ocorrência de muitas reações adversas, tratamentos com múltiplos fármacos (polimedicação) e variações na severidade dessas reações. Tudo isto torna complexa a identificação do contributo individual de um determinado gene para o evento adverso em causa, uma vez que estão presentes vários fatores (182).

Nos EUA, a FDA disponibiliza, *online*, uma lista atualizada – *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling* – onde figuram todos os biomarcadores válidos e que deverão ser analisados, com auxílio de testes farmacogenómicos, aquando da prescrição de determinados fármacos (185). No decorrer desta pesquisa, tendo por base o sistema utilizado pela *PharmGKB*, existem três graus distintos de recomendação de aplicação do teste genómico: i) realização obrigatória do teste antes da administração do fármaco; ii) recomendação da realização do teste apenas em determinadas populações específicas e que manifestem algum tipo de risco; e iii) execução do teste apenas para fornecer informação acrescida ao prescritor e este tomar uma decisão informada acerca da prescrição. (186)

3.1. Testes Farmacogenómicos

Os estudos genéticos têm como objetivo averiguar quais as condicionantes do aparecimento de determinada doença, do seu diagnóstico ou da resposta a um tratamento, sendo assim, é cada vez mais comum, no decorrer de um ensaio clínico, a colheita de amostras genéticas que visam melhorar a forma de entendimento dos resultados. Desta forma, os testes genéticos, utilizados para a deteção de variações nas enzimas metabolizadoras ou nas moléculas alvo do fármaco, prevêm a resposta de um indivíduo a uma terapêutica em função do seu genótipo, ajudam a determinar e/ou ajustar a dose individual e diminuem a probabilidade de ocorrência de RAM (181,187).

Atualmente, existem várias técnicas que permitem a identificação de marcadores farmacogenómicos: A) estudos de genes candidatos, B) *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) e C) *next-generation sequencing*, tal como ilustrado na Figura 1.19 (174,188).

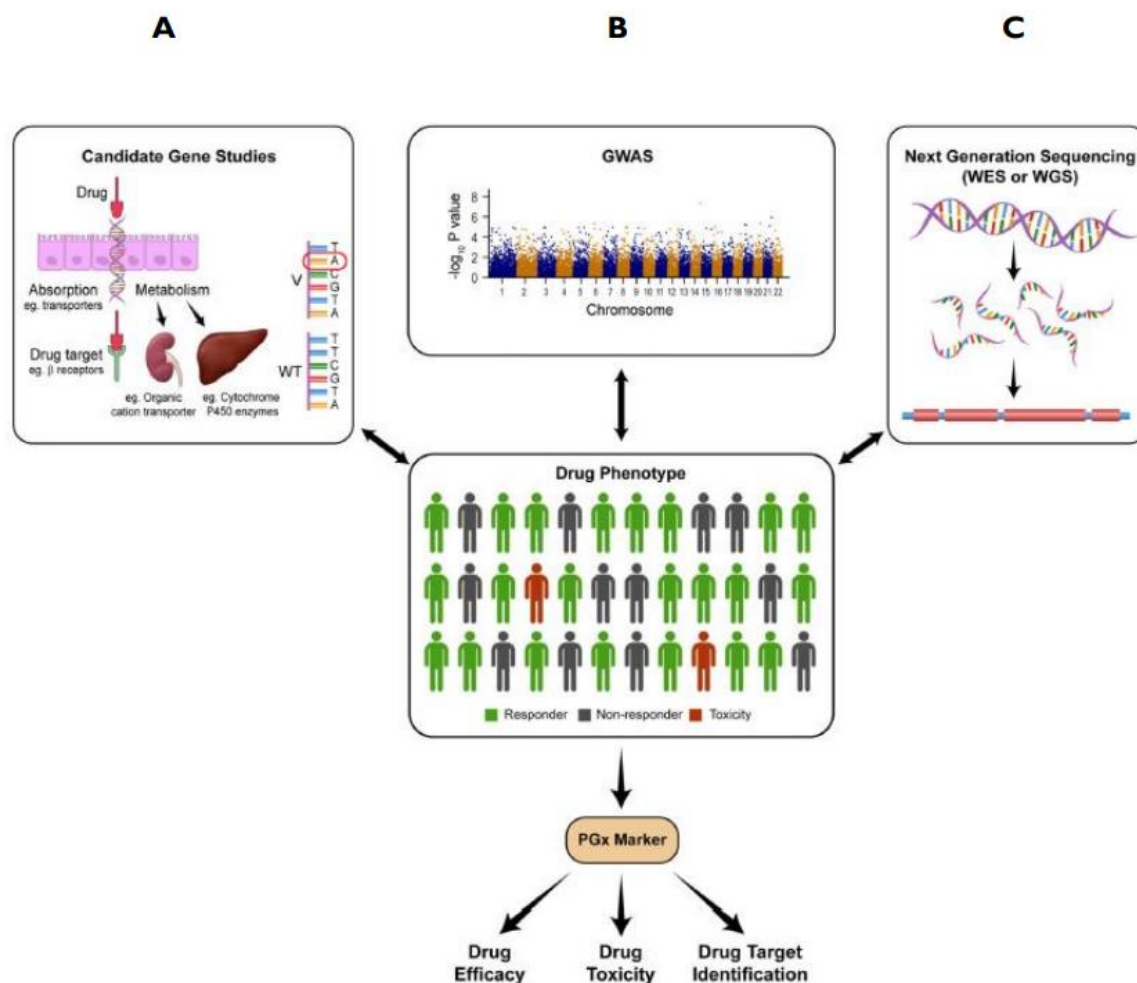


Figura 1.19. Estratégias de identificação de marcadores farmacogenómicos. A) Estudo de genes candidatos. B) Genome-wide association studies. C) Whole-exome and whole-genome sequencing (189).

O estudo de genes candidatos (A) é uma abordagem bastante eficaz, aplicada sobretudo quando se pretende identificar genes relacionados com o metabolismo ou transporte do fármaco ou, ainda, quando a proteína em questão é o alvo terapêutico do medicamento que estamos a estudar. Deste modo, são conhecidos os genes e as respetivas regiões localizadas no genoma, que estão envolvidos no metabolismo e transporte dos fármacos. Este facto é a sua principal desvantagem, uma vez que este tipo de teste é apenas aplicado quando os genes são conhecidos, excluindo genes cujo seu envolvimento na dinâmica do medicamento ainda é desconhecido (174,190).

Quanto à técnica GWAS (B), fundamenta-se na pesquisa de SNP e na sua associação com os fenótipos de resposta à terapêutica, considerando a totalidade dos genes e de sequências não codificantes do genoma humano. Por este motivo e contrariamente à abordagem anterior, a GWAS permite identificar variantes em genes que não se sabe *a priori* estarem envolvidos no metabolismo do fármaco, havendo igual probabilidade a todo o material genético influenciar a resposta aos fármacos. Esta técnica pode, ainda, ser utilizada para confirmar o resultado do teste de genes candidatos (174,184,191).

A última técnica referida, a *next-generation sequencing*, também conhecida por *Whole-exome and whole-genome sequencing* (C), é uma ferramenta mais recente que possibilita o sequenciamento do genoma, bem como do exoma, porção do genoma que codifica para os exões, isto é, para as regiões codificantes dos genes, para o estudo de alterações mais raras. Normalmente, esta metodologia é combinada com a GWAS, com o objetivo de facilitar e auxiliar, por exemplo, a avaliação de uma determinada resposta a um fármaco, a qual poderá estar relacionada com os genes do indivíduo (174,184,192).

O nível de conhecimento da farmacocinética e da farmacodinâmica no âmbito da terapêutica antirretroviral tem vindo a aumentar ao longo dos anos, impulsionando o uso da farmacogenómica, visto que já foram registados e documentados alguns genes implicados no metabolismo, transporte e efeitos adversos desta terapêutica.

De acordo com o mencionado anteriormente, este tipo de teste e a respetiva análise e avaliação aos diferentes alelos dos genes, permite um tratamento mais personalizado dos doentes VIH-positivos. Este teste auxilia na seleção da terapêutica mais adequada para o indivíduo em causa, tendo em conta a sua genética, e possibilita, também, o ajuste de doses, diminuindo, por isso, a eventualidade de ocorrerem RAM as quais são bastante frequentes neste tipo de tratamentos. Assim, o propósito dos testes farmacogenómicos, no campo das doenças infecciosas, compreende a descoberta, identificação e estudo de fatores genéticos envolvidos na disponibilidade e dinâmica do fármaco no organismo humano, no caso de ausência de resposta à terapêutica ou quando ocorrem efeitos adversos, mais ou menos graves. Por exemplo, entre os testes de diagnóstico já aprovados no contexto do VIH/SIDA, encontra-se o *Trugene VIH-1 Genotyping Kit* utilizado, essencialmente, para deteção de resistências. (177,193).

4. Integração da Farmacogenómica com Outras Áreas Disciplin角度

Apesar de ser uma área bastante auspiciosa e o seu potencial ser reconhecido por diversas entidades, vários são os desafios e barreias inerentes à implementação da farmacogenómica, passando pela descoberta e desenvolvimento de novos fármacos até à prática clínica sendo, por isso, uma área facilmente correlacionável com outras (Figura 1.20), colocando algumas questões para reflexão.

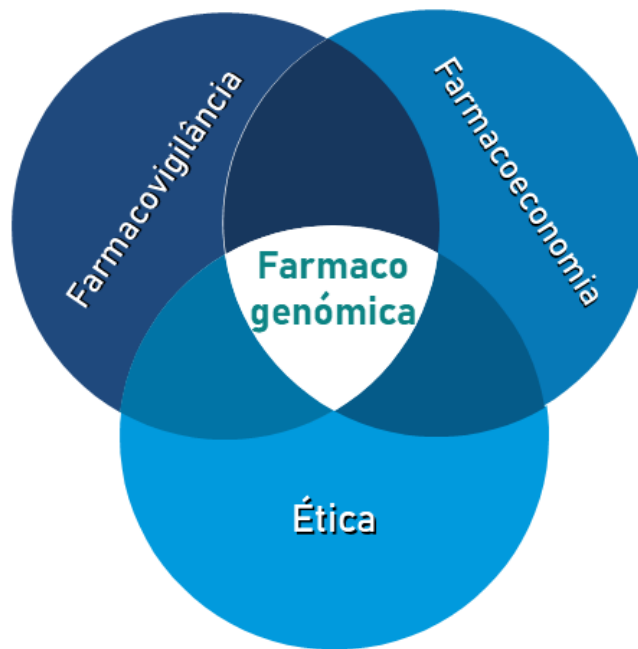


Figura 1.20. Correlação da farmacogenómica com outras disciplinas.

4.1. Ética

Inúmeras são as questões éticas e sociais que podem surgir aquando da farmacogenómica aplicada à investigação clínica.

Do ponto de vista ético, a estratificação de utentes em ensaios clínicos, baseada no genótipo, poderá originar interpretações discriminatórias e raciais. É exemplo disso, a criação de perfis raciais, a partir de estudos que revelaram que indivíduos afro-americanos, ou descendentes, apresentam dificuldades quanto ao tratamento convencional de doenças cardíacas, evidenciando uma taxa de resposta baixa à terapia com enzima conversora dos inibidores de angiotensina (194,195).

A aplicação da farmacogenómica evidencia, ainda, um risco de decréscimo de privacidade e confidencialidade, devendo-se, por isso, assegurar a proteção da confidencialidade de dados pessoais dos utentes (196).

Há, ainda, a considerar o conhecimento e a obtenção de informação sensível, como indicadores de risco para determinada(s) patologia(s). Desta forma, os indivíduos saudáveis são reconhecidos como portadores de um polimorfismo específico que confere uma doença em particular ou a falta de funcionalidade proteica, revelando, de forma não intencional, a suscetibilidade do indivíduo para mais do que uma condição clínica (197,198).

Por fim, para a obtenção de uma análise genética, é fundamental a existência, o conhecimento e a assinatura do consentimento informado. Para aquisição de material genético com o objetivo de

posterior análise e/ou arquivo deverá haver um documento adicional, onde se pretende obter uma segunda assinatura do utente de modo a garantir que este sabe o desfecho pretendido para a sua amostra (199,200).

4.2. Farmacovigilância

No momento da aprovação da AIM, apesar dos estudos serem desenhados e estruturados com vista à máxima obtenção de dados farmacogenómicos, quando um medicamento chega ao mercado a informação sobre a segurança do mesmo é deveras incompleta. Vários são os fatores que podem estar aqui implicados, nomeadamente, a exposição limitada ao longo dos ensaios clínicos, critérios de inclusão e exclusão muito bem definidos, excluindo muitos fatores importantes de serem estudados, especialmente estudos em crianças, grávidas e idosos, não representando adequadamente a heterogeneidade de doentes que existem na prática clínica, e, ainda, a existência de condições muitas específicas para a aplicação do tratamento farmacológico. Muitas das RAM, raras mas graves, são, geralmente, reportadas, estudadas, caracterizadas e documentadas somente após aprovação da AIM e, conseqüente comercialização, devido ao aumento da exposição populacional ao tratamento em causa (201,202).

Definida pela OMS como *“a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos de fármacos e outros problemas associados a estes”*, a farmacovigilância, juntamente com a farmacogenómica, têm, em comum, o objetivo de compreender e estudar a diversidade existente na população, assim como a sua influência na segurança e eficácia dos medicamentos (203). Com a conjugação destas duas áreas será possível diminuir, de forma significativa, os riscos associados à terapêutica farmacológica e aumentar os seus benefícios: a farmacogenómica pode fornecer dados que ajudam a entender os mecanismos associados às RAM, principalmente aquelas que carecem de uma explicação mais elucidativa e que não aparecem tão bem descritas nos relatórios mais comuns. Para isso ser possível, os estudos genómicos deverão integrar, logo desde o início, o projeto de desenvolvimento de novos fármacos e continuar após a aprovação e atribuição da AIM, incluindo a fase de comercialização e pós-*marketing* (201,203).

Há que referir a existência de um sistema nacional de farmacovigilância, dividido em 9 unidades, incluindo as regiões autónomas dos Açores e da Madeira, para além do INFARMED, I.P.. Uma das funções destes centros passa pela elucidação da importância de reportar RAM, independentemente de já estarem descritas em RCM ou não, idealmente, suportadas em dados farmacogenómicos, sempre que possível. Com esta informação e aquando da elaboração de um relatório descritivo de RAM consegue-se demonstrar a pertinência da farmacogenómica, já que as decisões são tomadas tendo

como suporte considerações genéticas, permitindo uma melhor seleção de doses, e consequente segurança e efetividade da terapêutica (201,203–205).

4.2.1. Resumo das Características do Medicamento

O RCM é um documento essencial e obrigatório para obtenção da aprovação da AIM, disponível para consulta pelo profissional de saúde. Este descreve as características e as condições aprovadas para o uso do medicamento, permitindo, deste modo, orientar o tratamento do utente. Estabelece e descreve os itens mais importantes sobre benefícios e riscos inerentes ao uso clínico do fármaco em questão, sendo estes definidos durante o processo de avaliação regulamentar do medicamento (206,207). A inclusão de informação farmacogenómica no RCM do medicamento torna-se particularmente relevante quando se trata de uma molécula com margem terapêutica estreita, porque pequenas oscilações na dosagem podem fazer diferença na segurança e eficácia do fármaco e uma sobredosagem poderá representar maior risco de ocorrência de reações adversas, e severas (198,202).

Atualmente, o RCM, aquando do registo inicial do medicamento, já tem disponível alguma informação farmacogenómica. Na UE o documento que abrange as informações relativas ao medicamento, deve integrar dados e referências farmacogenómicas, sendo estes critérios de referência meritórios para a aprovação e comercialização do produto, mostrando-se, assim, a necessidade e a influência da farmacogenómica no desenvolvimento de fármacos, bem como na farmacovigilância (198,202). Todavia e tal como já referido, para que esta informação possa ser melhorada e atualizada em RCM, é fundamental que se verifique uma recolha de informação e de materiais farmacogenómicos, pelo titular da AIM, após a sua aprovação, durante todo o ciclo de vida do medicamento, de modo a se garantir o uso adequado da farmacogenómica, por todos os profissionais de saúde e utentes. Em consequência e tendo em conta a constituição genética do indivíduo, os tratamentos farmacológicos são atualizados e ajustados, com o objetivo de equilibrar o binómio benefício/risco da terapêutica, otimizando a escolha do fármaco bem como a sua dosagem e, assim, obter-se uma melhor eficácia e maior minimização do risco de ocorrência de reações adversas (198,206).

A EMA, à semelhança da FDA, apresenta progressivamente mais e melhores informações farmacogenómicas no RCM dos fármacos, sendo cada vez maior o número de medicamentos autorizados a abranger este género de informação. Na verdade, uma análise, realizada entre outubro de 1995 e outubro de 2013, a medicamentos autorizados através de procedimento centralizado, revelou que 15% dos novos fármacos continham referências a esta nova disciplina, as quais teriam impacto significativo e direto no tratamento do utente (202,206).

4.3. *Farmacoeconomia*

Todos os anos, de modo a assegurar a sustentabilidade do SNS, é estipulada, pelo Orçamento de Estado, uma fatia considerável dedicada às despesas em saúde, com o objetivo de garantir todas as necessidades do setor. Neste sentido, é estabelecido um valor máximo de despesas previamente acordado, que não pode ser excedido, tornando-se um desafio constante, sobretudo devido aos avanços tecnológicos e aos recentes tratamentos inovadores. Daí que o recurso e o contributo da farmacoeconomia (aplicação da economia ao estudo dos medicamentos) seja fundamental aquando da avaliação económica dos produtos, certificando-se que os custos são justificáveis e necessários (208,209).

Em Portugal, este papel é assegurado através do Despacho do Ministério de Saúde nº 19064/99, de 9 de setembro de 1999, que exige a execução de avaliações económicas aos novos medicamentos, a fim de se analisar a comparticipação pelo SNS. Um outro documento, da responsabilidade do INFARMED, I.P., publicado pela primeira vez em 1998 e sendo a atualização mais recente de 2019, fornece, também, recomendações e orientações procedimentais para os estudos de avaliação económica de medicamentos (210,211).

A farmacogenómica possibilita a redução de custos no processo de desenvolvimento clínico, assim como a minimização de gastos relacionados com RAM, devido ao facto de se conseguir diminuir a sua eventualidade, uma das vantagens apontadas pela introdução e implementação desta ferramenta tecnológica, poupando-se recursos por prevenir a ocorrência de tais episódios (212). Para tal, é necessário que a farmacogenómica demonstre a sua mais-valia em termos custos-benefícios, de modo a que consiga assumir um meritório papel na formação de um sistema de saúde apropriado e eficiente, tal e qual como na orientação de terapêuticas farmacológicas (213,214).

A avaliação económica de um medicamento corresponde à identificação, aferição, valorização e comparação de alternativas terapêuticas, em termos de custos, benefícios, riscos e efeitos, de modo a que seja determinada a viabilidade económica (215,216). Estes estudos económicos são efetivados pelas empresas farmacêuticas, habitualmente por laboratórios farmacêuticos, durante o desenvolvimento do produto, nas fases I e II, avaliando o benefício clínico e o respetivo custo, de modo a se justificar a continuação do processo de desenvolvimento. É fulcral encontrar uma relação economicamente positiva, que contrabalance entre todas as diferentes partes interessadas (farmacêuticas, clínicos e doentes), devido ao elevado dispêndio económico que se confirma aquando do desenvolvimento de novos fármacos. Só posteriormente a todo este levantamento financeiro é que os estudos são apresentados à(s) agência(s) regulamentar(es), para aprovação e, conseqüente, comercialização (216,217).

Até ao momento e apesar de todos os estudos económicos já executados, não é possível transferir resultados obtidos numa molécula para outras moléculas ou testes, isto porque cada fármaco tem de ser estudado e avaliado de acordo com as suas terapêuticas aprovadas e definidas, apresentando por isso cada um uma avaliação económica diferente (218).

Desta forma, os estudos farmacoeconómicos são fundamentais, sobretudo em moléculas que são desenvolvidas com recurso à farmacogenómica, já que requerem ferramentas tecnológicas sofisticadas e, por isso, o seu custo é bastante superior ao de um medicamento tradicional (219,220). Estes estudos carecem, sempre, de uma avaliação positiva, isto é, ser efetivo e ter um preço aceitável, entre o tratamento *standard* e o tratamento guiado pela farmacogenómica de modo a garantir a sua implementação na prática clínica. (221).

No futuro pretende-se que as análises quantifiquem os custos e os benefícios associados às terapêuticas, usando testes farmacogenómicos, e que seja explorado, no setor da saúde, o impacto económico se estes testes não forem implementados de forma adequada. Com o aumento das prescrições e utilização dos testes, há a tendência para o custo dos mesmos diminuir, reduzindo, também, a questão monetária, considerada atualmente como uma barreira para a não execução do exame farmacogenómico (222).

Em suma, a implementação de uma abordagem personalizada baseada na farmacogenómica, pode permitir que o doente tenha uma qualidade de vida melhorada, devido sobretudo ao facto de se conseguir diminuir o risco de ocorrência de efeitos adversos e aumentar a probabilidade de se obter o efeito terapêutico pretendido.

Capítulo 2: Orientações Terapêuticas e Base de Dados

A. Orientações Terapêuticas e Base de Dados

As indicações apresentadas no documento *“Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção por VIH-1 e VIH-2 (2016)”* são sustentadas em três princípios fundamentais da atuação clínica: **universalidade**, ou seja, a disponibilização da terapêutica antirretrovírica a todos os doentes portadores de infecção por VIH; **equidade**, exigindo a uniformidade do tratamento a nível nacional e **qualidade**, onde se objetiva uma indicação clara da utilização dos regimes terapêuticos considerados mais adequados face à evidência científica disponível (223).

Estas recomendações, no que concerne à terapêutica antirretrovírica combinada, pretendem orientar, reforçar e atualizar as linhas programáticas anteriores, bem como *“rendibilizar o equilíbrio entre o conhecimento científico mais recente, a prática clínica e a sustentabilidade do sistema nacional de saúde”* (223).

2.1. Níveis de Evidência e Graus de Recomendação

O enorme volume de informação que emerge diariamente, desencadeou a criação de sistemas que possibilitam avaliar a qualidade da evidência da informação disponibilizada, fornecendo aos profissionais de saúde suporte científico adequado e atualizado (224).

O nível de evidência define a qualidade e a confiança na evidência científica disponível, sendo a sua classificação elaborada de acordo com a metodologia utilizada para obtenção da informação. Assim, os ensaios clínicos aleatorizados (RCT, do inglês *Randomized Controlled Trials*) e as meta-análises são considerados o padrão de excelência, estando, na maioria das situações, associados aos mais elevados níveis de evidência e consequentes graus de recomendação (224,225).

O grau, nível ou força de uma recomendação correlaciona a necessidade de implementar ou não uma determinada informação, baseando-se na eficácia e/ou efetividade de uma determinada ação, através da avaliação dos efeitos benéficos e não benéficos que esta produzirá e o balanço entre eles. As recomendações estão associadas a níveis de evidência que poderão ou não influenciar o seu grau ou força (224,225).

Existem várias definições e classificações dos níveis de evidência e graus de recomendação, dependendo da organização, como é o caso do *Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM)* (226).

No documento das *Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção por VIH-1 e VIH- 2 (2016)*, cada recomendação é categorizada com as letras A, B e C, as quais representam a sua força, associadas à numeração romana I, II e III, que retrata a qualidade da evidência (Tabela 2.1) (223).

Tabela 2.1. Categorização das Recomendações. Adaptado de (223)

Força da Recomendação	Qualidade de Evidência da Recomendação
A - Recomendação Forte	I - Sustentada num ou mais ensaios clínicos aleatorizados com resultados clínicos e/ou critérios laboratoriais validados
B - Recomendação Moderada	II - Sustentada num ou mais estudos bem concebidos, não aleatorizados ou estudos de observação de coortes com avaliação dos resultados durante um longo período
C - Recomendação Opcional	III - Sustentada em opinião de peritos

Assim, os graus de recomendação caracterizam-se por (223):

- i. Uma recomendação com a força de **grau A** é considerada uma indicação forte para adotar (ou não) uma determinada ação em que os benefícios suplantam claramente os riscos (ou vice-versa) em todos, ou quase todos, os doentes;
- ii. Uma recomendação com a força de **grau B** é considerada uma indicação moderada ou condicional para a adoção de uma ação em que os riscos e os benefícios estão muito próximos ou são mais incertos, podendo ser adotados na maioria dos doentes. Ainda assim existem outras opções que podem ser mais adequadas para alguns doentes;
- iii. Uma recomendação com força de **grau C** é uma indicação para a adoção opcional de uma indicação, de acordo com as circunstâncias individuais de cada doente, não estando recomendada por rotina ou de forma sistemática.

2.2. Categorização dos Regimes Terapêuticos

O início da terapêutica antirretroviral combinada (TARc) é individualizado e resulta de um processo prévio de avaliação e preparação do utente infetado pelo VIH, onde devem ser explicados quais os riscos e benefícios da terapêutica antirretroviral. Deverá, ainda, existir uma avaliação, por parte do profissional de saúde, que permita conhecer qual o grau de preparação da pessoa infetada em relação ao início da TARc. Por fim, é crucial que ocorra a identificação, bem como a melhoria de fatores que poderão interferir com a adesão à terapêutica (acesso à medicação, existência de serviços de apoio, fatores psicossociais, utilização ilícita de drogas ou alterações do foro psiquiátrico) (223,227).

Segundo as *Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2* (2016), existem duas classificações de regimes terapêuticos: os recomendados e os “outros regimes”. Os regimes recomendados são aqueles que devem ser seguidos por profissionais de saúde e utentes, porque têm a recomendação mais forte, respeitando as especificidades de priorização. Quanto à categoria “outros regimes”, esta deve ser considerada somente quando existe uma justificação objetiva que sustente a não utilização de um esquema recomendado (223).

2.2.1. Regimes Terapêuticos Recomendados

A Tabela 2.2 descreve os esquemas de prescrição de TARc, na categoria de regimes terapêuticos recomendados. Neste sentido, os esquemas advêm da associação de um antirretrovírico da coluna A com uma das associações da coluna B. Resumidamente, a combinação inicial de fármacos antirretrovirais deve incluir um Inibidor da Integrase ou um INNTR. Para os doentes intolerantes, com contraindicações para a prescrição dos Inibidores da Integrase ou INNTR ou para aqueles em que, pela complexidade ou particularidade da situação clínica, constituam a opção terapêutica mais adequada, poderão ser recomendados os inibidores da protease potenciados (IP/r) (223).

Tabela 2.2. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: regimes recomendados. Adaptado de (223)

A		B	Observações
Preferencial	Alternativo	Preferencial	
Inibidor da Integrase		N(t)ITR	
Dolutegravir Raltegravir		Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina Abacavir + Lamivudina	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina existe formulado num comprimido único. Abacavir + Lamivudina existe formulado num comprimido único.
Elvitegravir/cobicistato		Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	Elvitegravir/Cobicistato/Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina só está disponível em comprimido único.
INNTR		N(t)ITR	
Rilpivirina	Efavirenz	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina Abacavir + Lamivudina	Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina existe formulado em comprimido único.
IP/r		N(t)ITR	
	Darunavir/Ritonavir Atazanavir/Ritonavir	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina Abacavir + Lamivudina	Rilpivirina/Tenofovir disoproxil fumarato/Emtricitabina existe formulado em comprimido único. Efavirenz/Tenofovir disoproxil fumarato /Emtricitabina existe formulado em comprimido único. Darunavir/Ritonavir: 800/100 mg, 1x/dia. Atazanavir/Ritonavir: 300/100 mg, 1x/dia.

Aquando da prescrição, devem sempre ter-se em consideração os aspetos presentes na Tabela a), no Anexo I, que permitem saber qual a ordem preferencial da mesma para ITI e INNTR, bem como para IP/r.

Ao longo de todo o processo, devem respeitar-se as características e as necessidades individuais de cada doente, dado que é com base nestas que se determina qual o regime mais adequado. Pode dar-se o caso de um regime alternativo, ou até mesmo outro regime, ser o mais adequado, passando a ser o regime preferencial naquela pessoa em específico, em determinadas e certas circunstâncias (223).

Quando a infeção é devida ao VIH-2, existem algumas recomendações que variam ligeiramente. Ainda assim, é importante referir que os critérios de escolha dos antirretrovíricos para o tratamento de doentes infetados por VIH-2 são menos robustos do que os referidos para a infeção por VIH-1 (223).

Deste modo, o tratamento antirretrovírico dos doentes infetados por VIH-2 deve ser prescrito somente após discussão do quadro clínico-epidemiológico com os centros com maior experiência no tratamento deste vírus. Os regimes de TARc recomendados resultam da associação de um antirretroviral da coluna A com uma das associações da coluna B da Tabela 2.3. De ressaltar que regimes terapêuticos contendo INNTR e enfuvirtida estão contraindicados nestes utentes, pelo facto de não demonstrarem efetividade (223).

Tabela 2.3. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2: regimes terapêuticos. Adaptado de (223)

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	
Lopinavir/Ritonavir Saquinavir/Ritonavir Darunavir/Ritonavir	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina ou Abacavir + Lamivudina	Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina e Abacavir/Lamivudina existe formulado num único comprimido.
INNTR	N(t)ITR	
Nevirapina Dolutegravir	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina ou Abacavir + Lamivudina	Tenofovir disoproxil fumarato/ Emtricitabina, Abacavir/Lamivudina e Dolutegravir/Abacavir/Lamivudina existe formulado num único comprimido.
Elvitegravir/cobicistato	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	Elvitegravir/cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato só disponível num comprimido único.

Dado os IP/r apresentarem atividade variável contra a protease do VIH-2, a prescrição desta classe terapêutica deve ter em consideração os aspetos constantes da Tabela b), no anexo I. Quando se pretende aconselhar e implementar um ITI num regime terapêutico antirretroviral, apenas o raltegravir, dolutegravir e elvitegravir, este último potenciado com cobicistato, estão aprovados para tratamento do VIH-2 e, também aqui, a prescrição deve ter em atenção os apontamentos referidos na Tabela b), no anexo I (223).

2.2.2. Outros Regimes Terapêuticos

À semelhança da categoria apresentada anteriormente, o método de prescrição é baseado no mesmo raciocínio: associação de um antirretroviral da coluna A com uma das associações referidas na coluna B, da Tabela 2.4. Uma vez mais, a prescrição inicial de cada uma das classes de fármacos deve ser baseada nos requisitos referidos na Tabela c), no anexo I, estando a ordem das opções terapêuticas

dependente das características individuais, do contexto clínico e dos fatores que impossibilitam a prescrição dos fármacos antirretrovirais preferenciais (223).

Tabela 2.4. Início da terapêutica antirretrovírica combinada (TARc) em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1: outros regimes. Adaptado de (223)

A	B	Observações
IP potenciado com Ritonavir	N(t)ITR	Lopinavir/Ritonavir: 400/100 mg, 2x/dia ou 800/200 mg, 1x/dia. Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina existe formulado num comprimido único. Abacavir + Lamivudina existe formulado num comprimido único
Lopinavir/Ritonavir	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina Abacavir + Lamivudina	
INNTR	N(t)ITR	
Nevirapina	Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	

2.3. Recomendações para Mudança da Terapêutica Antirretrovírica Combinada em Doentes Adultos e Adolescentes

2.3.1. Em Falência Terapêutica

Considera-se que um doente se encontra em falência terapêutica, quando este se encontra a realizar TARc, seja em regime terapêutico inicial ou de modificação, independentemente da razão a ela subjacente, há pelo menos seis meses e, mesmo assim, a carga vírica seja superior a 50 cópias/mL, em duas determinações sucessivas, mas separadas, no mínimo por quinze dias. Quando a carga vírica, após repetidas análises ao longo de um período de tempo prolongado, se mantém, repetidamente, entre as 50-500 cópias/mL, diz-se que o doente se encontra em baixa carga vírica. Este fenómeno é mais comum em doentes que se encontram a realizar terapêutica com IP/r do que em doentes que tomam INNTR (223).

No anexo I, na tabela d), estão representadas as medidas que devem ser adotadas perante um doente em falência virológica, objetivando alcançar a supressão do vírus (223).

No caso da existência de mutações de resistências, as recomendações gerais para constituição de um novo regime terapêutico são abaixo listadas. De referir que, no caso da existência de múltiplas opções terapêuticas, o critério de escolha deve incluir a simplicidade do regime, a avaliação dos riscos de toxicidade, a avaliação de comorbilidades, as interações farmacológicas e a salvaguarda de opções terapêuticas futuras (223).

- a) Utilização de dois ou, preferencialmente, de três fármacos (incluindo classes previamente usadas), sendo pelo menos um fármaco de uma classe não utilizada previamente (por exemplo, inibidor da integrase, inibidor do CCR5 ou IF). Se as opções forem limitadas, considerar a inclusão do doente em ensaios clínicos de fármacos experimentais e/ou com novos mecanismos de ação;

- b) Evitar, sempre que possível, a monoterapia funcional;
- c) Evitar utilizar INNTR em doentes com experiência prévia, e negativa, com esta classe de fármacos, à exceção da etravirina, potencialmente ativa, dependendo do perfil de resistência;
- d) Selecionar, quando possível, um IP/r ativo e evitar usar no mesmo regime dois IP.

2.3.2. Com Carga Vírica Suprimida (ARN-VIH-1 <50cópias/mL)

Nestes casos, as indicações para a mudança da TARc passam, essencialmente, por dois aspetos: i) para simplificação do regime terapêutico instituído ou ii) por intolerância a qualquer elemento do regime terapêutico atual ou para evitar interações medicamentosas (223).

No caso da mudança terapêutica resultar da simplificação do esquema terapêutico atualmente instituído, os doentes terão de apresentar estabilidade clínica, imunológica e virológica (ou seja, ARN VIH-1 com <50 cópias/mL) há, pelo menos, seis meses e uma adesão à terapêutica superior a 90%. Assim, o profissional de saúde/equipa responsável pelo acompanhamento do utente infetado por VIH poderá optar por duas abordagens diferentes: a redução do número de comprimidos e/ou do número de doses ou a redução das classes terapêuticas. A Tabela 2.5 descreve as substituições que poderão ser efetuadas, no caso da primeira abordagem (223).

Tabela 2.5. Substituições de associações terapêuticas que poderão ser adotadas no caso de se pretender uma redução do número de comprimidos e/ou do número de doses, num regime de simplificação da terapêutica. Adaptado de (223)

Associações em regime atual	Substituições aconselhadas (1 comp/dia)
(Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina) com Efavirenz	Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
(Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina) com Rilpivirina	Rilpivirina + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
Raltegravir e (Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina) (3 comp/dia)	Elvitegravir/cobicistat + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato
Nevirapina 200mg (2x/dia)	Nevirapina 400mg Libertação Prolongada

Quanto à abordagem da redução das classes terapêuticas, existem estudos que demonstram que a biterapia (IP+1NITR) ou (IP+ITI) apresenta uma eficácia sobreponível à TARc tripla. Deste modo, esta opção poderá ser ponderada em grupos particulares de doentes, sobretudo naqueles em que está impossibilitada o aconselhamento de uma determinada classe terapêutica e que se apresentam em supressão virológica aquando da mudança. Apesar de não ser recomendado no tratamento para a infeção por VIH, quer a nível europeu quer a nível americano, o regime de monoterapia pode também ser ponderado, em circunstâncias muito peculiares, estando a sua prática clínica limitada (223).

Os parâmetros que devem ser respeitados, de forma acumulativa, aquando da abordagem da redução das classes terapêuticas, são apresentados nos pontos seguintes (223):

- i. Doentes em supressão virológica pelo menos há um ano (sob INNTR ou IP/r e com contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células por mm³);
- ii. Conhecimento prévio do doente (características de adesão ao plano terapêutico);
- iii. Conhecimento do histórico de toda a TARc, bem como dos testes de resistência (sem história de falência prévia a IP);
- iv. Sem coinfeção do vírus da hepatite B;
- v. Geralmente, doentes com *nadir* de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células por mm³ não deverão ser considerados;
- vi. Sem história prévia de encefalopatia.

No caso da mudança terapêutica resultar da intolerância a qualquer fármaco do regime terapêutico atual ou com o objetivo de evitar interações medicamentosas é sugerida a substituição de classes terapêuticas. Deste modo, para minimizar os efeitos metabólicos, ou para evitar interações, o IP poderá ser substituído por um inibidor da integrase, desde que os dois INNTR constituintes do regime inicial, continuem ativos. Caso seja necessário modificar o perfil de tolerabilidade, o IP pode ser alterado por um INNTR, como a rilpivirina, dado que este fármaco apresenta um melhor perfil lipídico e melhor posologia. É ainda sugerido que o INNTR possa ser substituído por um inibidor da integrase, carecendo, para isso, da existência de múltiplos ensaios que confirmem a persistência da carga suprimida com a mudança e a melhoria em termos de tolerabilidade (223).

2.4. Abordagem Terapêutica Inicial da Infecção por VIH-1 no Adolescente e no Adulto – Norma da DGS 029/2017

Segundo estudos de nível de evidência I e grau de recomendação A, deve, de forma imediata, ocorrer prescrição de TARc a todas as pessoas (desde que com idade superior a 10 anos) com infeção com VIH-1, independentemente de qualquer outro fator (sintomas e contagem de linfócitos T CD4). No caso de SIDA ou infeção bacteriana grave concomitante deve ser prescrita TARc nas primeiras duas semanas após o início de tratamento antimicrobiano dirigido (227–231).

De acordo com a presente norma, em situação de pessoas com infeção por VIH-1 sem experiência prévia de TARc, deve ser seguido um dos esquemas terapêuticos apresentados na Tabela 2.6., tendo em conta os critérios clínicos para prescrição dos fármacos, igualmente descritos na Norma e apresentados no anexo I na Tabela e):

Tabela 2.6. Esquemas terapêuticos recomendados para TARc. Adaptado de (227)

Primeira Linha			
Abacavir + Lamivudina + Dolutegravir	Tenofovir + Emtricitabina + Dolutegravir	Tenofovir + Emtricitabina + Raltegravir	
Alternativa (à primeira linha, desde que devidamente fundamentada)			
Tenofovir + Emtricitabina + Elvitegravir/Cobicistato	Tenofovir + Emtricitabina + Rilpivirina		
Segunda Linha (para casos de intolerância ou contraindicação ou complexidade da situação clínica para a terapêutica de primeira linha)			
Tenofovir + Emtricitabina + Darunavir (+ Ritonavir ou Cobicistato)	Abacavir + Lamivudina + Darunavir (+ Ritonavir ou Cobicistato)	Abacavir + Lamivudina + Raltegravir	Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenz

De modo a que seja realizada uma avaliação clínica inicial mais completa e direcionada, é recomendada a prescrição e realização dos seguintes meios complementares de diagnóstico (227):

- a. Serologia de quarta geração para o VIH e discriminação para VIH-1 e VIH-2;
- b. Estudo das subpopulações linfocitárias, ou seja, linfócitos T CD4 e CD8;
- c. Carga vírica do VIH-1;
- d. Teste de resistência genotípico;
- e. HLA B* 5701;
- f. Marcadores serológicos para os vírus das hepatites A, B e C;
- g. Serologia para sífilis (teste treponémico) e rastreio de outras infeções sexualmente transmissíveis, entre as quais de *Neisseria gonorrhoeae* e de *Chlamydomphila trachomatis*;
- h. Hemograma completo;
- i. Glicemia;
- j. Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina e fosfatase alcalina;
- k. Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicéridos;
- l. Creatininemia, uremia, ionograma sérico, urina tipo II;
- m. Doseamento da vitamina D51;
- n. No caso de mulheres, teste de gravidez;
- o. Telerradiografia do tórax;
- p. Prova tuberculínica e/ou testes de deteção de interferão-gama;
- q. Eletrocardiograma na pessoa com idade superior a 45 anos.

Em resumo, a monitorização e o controlo clínico devem ser efetuados tendo em conta quer a avaliação clínica quer a avaliação laboratorial. A primeira deve ser realizada entre quatro a oito semanas após a

prescrição e o início da terapêutica farmacológica antirretroviral, sendo necessário existir, pelo menos, três a quatro avaliações durante o primeiro ano. Nos anos seguintes e nas pessoas com virémia indetetável, recuperação imunológica (contagem de linfócitos T CD4+ igual ou superior a 300/ μ L) e com estabilidade clínica, devem ser monitorizadas, pelo menos, a cada dois anos. Na presença de comorbidades e de terapêutica farmacológica concomitante, a monitorização do indivíduo deve ser realizada em cada consulta, assim como a avaliação da adesão ao plano terapêutico. Quanto à avaliação laboratorial, esta deve ser realizada de forma regular (4-8 semanas), tendo em consideração os meios complementares de diagnóstico e a terapêutica apresentados anteriormente, aquando da avaliação clínica inicial (227).

2.5. Tratamento de Mulheres Grávidas ou que Tencionam Engravidar com Infeção pelo VIH

A *European AIDS Clinical Society (EACS)* define, nas suas recomendações mais recentes (2019), que, perante uma mulher grávida, ou que pretende engravidar, e esteja infetada com VIH, existem vários cenários possíveis de atuação, tal como referido na Tabela 2.7 (232).

Tabela 2.7. Cenários para grávidas ou mulheres que planeiam engravidar. Adaptado de (232)

1. Mulheres que planeiam engravidar ou que engravidam sob TARc	Manter TARc, exceto se estiver sob um regime contraindicado durante a gravidez
2. Mulheres que engravidam sem história de tratamento (<i>naïve</i>)	Iniciar TARc assim que possível é altamente recomendado
3. Mulheres cujo seguimento se inicia tardiamente: segundo ou terceiro trimestre	Iniciar terapêutica antirretroviral de imediato, considerando Raltegravir ou dolutegravir como tratamento de eleição para obter declínio rápido da carga viral do VIH e para assegurar que esta é indetetável durante o parto
4. Mulheres com carga viral VIH detetável no terceiro trimestre	Realizar teste de resistência e considerar mudar para ou adicionar um inibidor da integrase (raltegravir ou dolutegravir) para obter um declínio rápido da carga viral
5. Mulheres com carga viral VIH >50 cópias/mL nas semanas 34-36 de gravidez	Preparar cesariana para semana 38 e ter em atenção à parte do parto e aleitamento
6. Mulheres diagnosticadas no parto	Importante e atenção à parte do parto e aleitamento

Segundo as orientações fornecidas pela EACS (2019), é importante salientar que o dolutegravir está fortemente desaconselhado em mulheres que planeiam engravidar, pelo elevado risco de defeitos no tubo neural, caso o fármaco seja utilizado entre os três meses antes da fertilização e o final do primeiro trimestre da gestação. Existem ainda medicamentos antirretrovirais não recomendados a mulheres que engravidam e que necessitam de TARc, justificados pela insuficiência de dados relativos à

segurança e à eficácia durante a gravidez, sobretudo no segundo e terceiro trimestre. Os principais fármacos implicados nesta situação são o tenofovir, o elvitegravir potenciado com cobicistato, a doravirina, o atazanavir potenciado com cobicistato, o darunavir potenciado com cobicistato e o cobicistato (utilizado como potenciador da terapêutica antirretrovírica) (232).

Na Tabela f), no anexo I, encontram-se os esquemas antirretrovirais, quer recomendados quer alternativos, para mulheres grávidas *naïve*.

As mulheres grávidas devem ser monitorizadas com uma periodicidade mono ou bimensal, dependendo da sua adesão à terapêutica e da duração da supressão virológica, e o mais próximo possível da data prevista para o parto. Quanto à carga viral VIH, esta deverá ser testada a cada dois meses (232).

Em relação ao parto será sempre preferível proceder-se ao seu planeamento para que ocorra através de uma cesariana em vez de um parto normal, pela capacidade de se controlar, antecipadamente, a carga viral na grávida. Caso a mulher seja diagnosticada com VIH apenas durante o parto, aconselha-se que haja a administração de zidovudina intravenosa, durante o parto e o nascimento, 2 mg/kg dose de carga seguido por infusão contínua de 1 mg/kg/hora, até ao nascimento. Pode ainda considerar-se a administração de uma primeira dose de carga e somente depois continuar ou induzir o parto, preferencialmente, através de cesariana. Aconselha-se o seguimento do protocolo de PEP a todos os recém-nascidos de mães com VIH (232).

Em matéria da amamentação, esta deve ser discutida com a gestante, porque, segundo as recomendações, está desaconselhado este método de alimentação ao recém-nascido. Se a mãe optar por amamentar o filho é recomendado o acompanhamento da mãe através de uma equipa multidisciplinar que deverá incluir um médico especialista em infecologia por VIH, um pediatra e um obstetra/ginecologista. No início da amamentação, a mãe e o filho, deverão ser acompanhados mensalmente, com uma monitorização clínica e virológica mais frequente. É, ainda, essencial proceder-se à quantificação da concentração do fármaco antirretroviral no leite materno. Caso a carga viral do VIH na amostra de leite materno seja superior a 50 cópias/mL é aconselhada a interrupção imediata da amamentação. Nesta situação, outros exames terão de ser efetuados ao recém-nascido, de modo a ser avaliada a sua situação clínica e virológica (232).

B. Base de Dados

O presente estudo tem como unidade de análise os biomarcadores farmacogenéticos. De modo a proceder à pesquisa idealizada inicialmente, recorreu-se a uma base de dados previamente elaborada, tendo como suporte uma compilação de informação original, construída no âmbito do projeto 4iE -

Instituto Internacional de Investigação e Inovação no Envelhecimento, uma parceria transfronteiriça entre as Universidades de Évora e da Extremadura.

Os dados pretendidos foram recolhidos e obtidos a partir dos RCM dos medicamentos disponíveis em Portugal, tendo como referência a base de dados OMS/ATC, de onde foram retirados e confirmados os códigos dos medicamentos segundo a classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*). As matrizes utilizadas pela Universidade da Extremadura para Espanha foram adaptadas para Portugal utilizando o *Microsoft® Office Excel*.

Em virtude da base de dados, utilizada para o presente estudo já se encontrar previamente elaborada, e de modo a compreender as etapas desenvolvidas, as mesmas encontram-se resumidamente descritas em seguida.

A construção da base de dados decorreu, fundamentalmente, em duas fases.

Na primeira fase, as matrizes foram divididas pelo grupo ATC, sendo que o código de cada fármaco foi consultado na base de dados ATC da OMS e, posteriormente, através do *Infomed* e utilizando os códigos selecionados, pesquisou-se e obteve-se o RCM pretendido. No final desta fase, foram obtidas catorze matrizes, correspondentes aos respetivos grupos ATC, tendo sido realizada uma dupla verificação antes de se prosseguir para a etapa seguinte.

Já na segunda fase, a construção efetiva da base de dados, procedeu-se à análise dos RCM obtidos na primeira fase, com a finalidade de identificar os biomarcadores farmacogenéticos presentes nos documentos. Nesta fase adicionou-se à matriz uma coluna referente à presença ou ausência de informação farmacogenética e criaram-se tabelas complementares às matrizes, de forma a facilitar o processo de sistematização nas fases seguintes:

- i. Análise/leitura do RCM;
- ii. Sinalização na matriz, na respetiva linha e na coluna “Informação Farmacogenómica”, da identificação de biomarcadores farmacogenéticos;
- iii. Adição das colunas correspondentes aos biomarcadores farmacogenéticos identificados na matriz (tantas quantas os biomarcadores identificados para cada grupo ATC);
- iv. Transcrição do excerto do RCM referente à identificação o biomarcador farmacogenético e inserção do mesmo na tabela complementar.

Após conclusão da segunda fase, foram identificados e inseridos nas respetivas matrizes os biomarcadores de todos os RCM disponíveis, obtendo adicionalmente 14 tabelas complementares com os excertos dos RCM, referentes à informação e biomarcadores farmacogenéticos contidos nas matrizes.

Para o presente estudo, o grupo de interesse foi o J05, relativo aos fármacos antirretrovirais de ação direta, para o qual a informação da base de dados foi atualizada:

- i. J05AE – Inibidores da Protease;
- ii. J05AF – Inibidores Nucleosídicos da Transcriptase Reversa;
- iii. J05AG – Inibidores Não Nucleosídicos da Transcriptase Reversa;
- iv. J05AJ – Inibidores da Integrase;
- v. J05AR – Combinações Antirretrovirais Para Tratamento do VIH/SIDA;
- vi. J05AX – Outros antirretrovirais.

No apêndice I, na Tabela a), encontra-se a informação relativa ao grupo J05.

Capítulo 3: Revisão Sistemática da Literatura

A. Revisão Sistemática da Literatura

Atualmente, a geração de nova informação decorre a uma grande velocidade. Selecionar e interpretar essa informação constitui um processo demorado e nem sempre objetivo, o que dificulta a sua extrapolação para a prática clínica, sobretudo a nível da tomada de decisões (233).

Na generalidade, os estudos podem dividir-se em primários e secundários. Destes últimos, fazem parte as revisões sistemáticas da literatura (RSL) e as consequentes meta-análises, nos casos em que os dados permitem a aplicação desta técnica estatística. Os estudos secundários como as RSL, utilizam como unidades de análise estudos primários, ou seja, os resultados publicados na literatura científica agrupando-os, com o objetivo de sintetizar, descrever e obter estimativas que reforcem a evidência já existente (234).

Uma RSL procura comparar a evidência que se enquadra nos critérios de elegibilidade previamente definidos, através de um método estruturado, objetivo e explícito que pretende, em última análise, responder a uma determinada questão de pesquisa (235).

As RSL compreendem etapas fundamentais, as quais podem ser resumidamente descritas nos seguintes pontos: i. formulação da questão de investigação; ii. seleção da(s) base(s) de dados bibliográficos; iii. seleção dos termos de pesquisa; iv. definição dos critérios de seleção (inclusão e exclusão); v. construção da expressão de pesquisa; vi. localização e seleção dos estudos; vii. avaliação da qualidade dos estudos; viii. extração e síntese dos dados; ix. apresentação e discussão dos resultados (235).

O *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement* (PRISMA), constitui um dos protocolos mais utilizados para a condução de RSL, visando garantir a qualidade metodológica desses estudos (236,237).

3.1. Objetivo

Esta RSL tem como principal objetivo descrever, caracterizar e analisar a evidência conducente à integração da farmacogenómica na efetividade e segurança da terapêutica farmacológica indicada no VIH/SIDA. Pretende-se efetuar uma análise que permita gerar recomendações com vista a uma maior aplicação dos biomarcadores farmacogenómicos como instrumentos de apoio à decisão clínica.

3.2. Questão de Investigação

Com vista a sistematizar os resultados obtidos através de estudos, baseados nos biomarcadores farmacogenómicos e na evidência farmacogenómica existente, que avaliaram a monitorização da

efetividade e da segurança da terapêutica farmacológica do VIH/SIDA, elaboraram-se as seguintes questões de investigação, geral e estruturada.

3.2.1. Questão Geral

Quais os biomarcadores farmacogenómicos presentes na literatura que podem ser usados como fonte de evidência para a monitorização da efetividade e da segurança da terapêutica farmacológica do VIH/SIDA?

3.2.2. Questão Estruturada

Neste estudo, em relação à questão de investigação estruturada, seguiu-se o método PICO, que representa um acrónimo específico e flexível, facilitando não só a definição da questão e a direção do estudo, mas também a construção da expressão de pesquisa. O acrónimo original é constituído pelo “P”, população ou participantes (*population or participants*); pelo “I”, intervenção (*intervention*); pelo “C” comparação (*comparison*); e pelo “O” resultados (*outcomes*). Dada a sua flexibilidade, este acrónimo pode sofrer variações, desde que devidamente justificadas, permitindo, assim, a inclusão ou exclusão de outros elementos na questão de investigação desenvolvida (235,238).

Posto isto, em seguida, apresenta-se a questão de investigação estruturada de acordo com o método referido:

- i. **P** (População) – Indivíduos infetados com VIH/SIDA a realizar terapêutica farmacológica antirretroviral;
- ii. **I** (Intervenção) – Utilização de biomarcadores farmacogenómicos para monitorização da efetividade e segurança da terapêutica farmacológica antirretroviral, aplicada ao VIH/SIDA;
- iii. **C** (comparação/contexto) – Indivíduos infetados com VIH/SIDA a realizar terapêutica farmacológica antirretroviral testados *versus* não testados para a presença de biomarcadores farmacogenómicos para a monitorização da efetividade e segurança;
- iv. **O** (*outcomes* ou resultados) – Efetividade e segurança da terapêutica antirretroviral monitorizada através de biomarcadores farmacogenómicos.

3.3. Método

A presente RSL foi realizada de acordo com o *PRISMA* (236).

Após serem estabelecidas as questões de investigação, foram definidos os critérios de seleção, selecionados os termos de pesquisa e construída a expressão a aplicar. A estes passos seguiu-se a seleção dos estudos, bem como a recolha de dados e apresentação/discussão de resultados. A análise terminou com a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos na RSL.

3.3.1. Critérios de Seleção

3.3.1.1. Critérios de Inclusão

- i. Qualquer tipo de registo científico (estudos de coorte, progressivos e revisões sistemáticas da literatura, *guidelines*, relatos de caso, etc);
- ii. Artigos na língua inglesa e na língua portuguesa
- iii. Artigos cujo objeto de estudo fosse um ou mais dos fármacos antirretrovirais utilizados na terapêutica do VIH/SIDA, conforme identificados na Tabela 1.4 (biomarcadores farmacogenómicos encontrados nos RCM);
- iv. Presença de informação farmacogenómica relativa a biomarcadores e/ou testes;
- v. Dados sobre efetividade e/ou segurança dos medicamentos antirretrovirais.

3.3.1.2. Critérios de Exclusão

- i. Artigos numa língua que não a inglesa ou portuguesa;
- ii. Ausência de informação farmacogenómica concreta associada aos fármacos antirretrovirais aplicados na terapêutica do VIH/SIDA, identificados na Tabela 1.4 (biomarcadores farmacogenómicos encontrados nos RCM).

3.3.2. Pesquisa

A pesquisa dos registos efetuou-se com recursos à base de dados bibliográfica *PubMed* (MEDLINE), onde foram aplicadas as 45 expressões de pesquisa construídas.

3.2.3.1. Palavras-Chave

O processo de construção das expressões de pesquisa implicou a seleção de termos-chave que representassem as diferentes componentes da questão de investigação estruturada. Todas as expressões de pesquisa tiveram como base a truncatura no termo “*pharmacog**”, de modo a incluir todos os registos relacionados com a farmacogenómica bem como com a farmacogenética, tornando a expressão mais inclusiva e sensível. Utilizou-se, posteriormente, o operador booleano “AND” e o nome do fármaco de interesse, garantindo, desta forma, a inclusão de resultados com ele relacionados. De seguida, recorrendo novamente ao operador booleano “AND”, acrescentaram-se os biomarcadores identificados na pesquisa nos RCM (base de dados). Com o objetivo de garantir que todos os registos apresentados incluíssem um ou mais biomarcadores de interesse, colocou-se, entre cada biomarcador, o operador booleano “OR”. Por último, concluiu-se a expressão com outro biomarcador relevante e encontrado em RCM (ex: “*gp-P*” ou “*BCRP*”), para que fossem apresentados possíveis registos contendo essa informação adicional.

3.2.3.2. Fontes de Informação

Com base nos resultados obtidos aquando das pesquisas de teste, efetuou-se a seleção das fontes de informação, tendo-se aplicado a expressão final de pesquisa na base de dados bibliográfica *PubMed* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

3.2.3.3. Expressão de Pesquisa

No total, utilizou-se 45 expressões de pesquisa (Tabela 3.1), sendo que cada uma delas associa o fármaco à informação farmacogenómica presente nos RCM. Do ponto de vista organizacional, foi seguida a ordem dos códigos ATC e as expressões foram aplicadas na *PubMed*, durante o mês de junho de 2021.

Tabela 3.1. Expressões de pesquisas aplicadas na *PubMed*

Código ATC	Fármaco	Expressão de Pesquisa
J05AE01	Saquinavir	((pharmacog*) AND (saquinavir) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4)))
J05AE02	Indinavir	((pharmacog*) AND (indinavir) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (CYP) OR (UGT)))
J05AE03	Ritonavir	((pharmacog*) AND (ritonavir) AND ((CYP1A2) OR (CYP2C8) OR (CYP2C9) OR (CYP2C19) OR (CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (CYP) OR (gp-P)))
J05AE07	Fosamprenavir	((pharmacog*) AND (fosamprenavir) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (CYP)))
J05AE08	Atazanavir	((pharmacog*) AND (atazanavir) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (UGT)))
J05AE09	Tipranavir	((pharmacog*) AND (tipranavir))
J05AE10	Darunavir	((pharmacog*) AND (darunavir) AND ((CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (gp-P)))
J05AF01	Zidovudina	((pharmacog*) AND (zidovudine))
J05AF04	Estavudina	((pharmacog*) AND (stavudine) AND ((kinase)))
J05AF05	Lamivudina	((pharmacog*) AND (lamivudine) AND (VIH))
J05AF06	Abacavir	((pharmacog*) AND (abacavir) AND ((HLA-B) OR (UGT)))
J05AF07	Tenofovir	((pharmacog*) AND (Tenofovir) AND ((VIH)))
J05AF09	Emtricitabina	((pharmacog*) AND (emtricitabine) AND ((VIH)))
J05AF13	Tenofovir Alafenamida	((pharmacog*) AND (tenofovir alafenamide) AND ((BCRP) OR (gp-P) OR (Carboxylesterase)))
J05AG01	Nevirapina	((pharmacog*) AND (nevirapine) AND ((CYP2B6) OR (CYP3A)))
J05AG03	Efavirenz	((pharmacog*) AND (efavirenz) AND (VIH) AND ((CYP2B6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (UGT) OR (UGT1A1)))

Código ATC	Fármaco	Expressão de Pesquisa
J05AG04	Etravirina	((pharmacog*) AND (etravirine) AND ((CYP2C9) OR (CYP2C19) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (gp-P) OR (UDPGT)))
J05AG05	Rilpivirina	((pharmacog*) AND (rilpivirine) AND ((CYP3A)))
J05AG06	Doravirina	((pharmacog*) AND (doravirine))
J05AJ01	Raltegravir	((pharmacog*) AND (raltegravir) AND ((UGT) OR (UGT1A1)))
J05AJ02	Elvitegravir	((pharmacog*) AND (elvitegravir))
J05AJ03	Dolutegravir	((pharmacog*) AND (dolutegravir) AND ((CYP3A) OR (OCT2) OR (UGT) OR (UGT1A1)))
J05AJ04	Cabotegravir	((pharmacog*) AND (cabotegravir) AND ((UGT) OR (UGT1A1) OR (UGT1A9) OR (gp-P) OR (BCRP) OR (OAT1) OR (OAT3)))
J05AR01	Zidovudina + Lamivudina	((pharmacog*) AND ((zidovudine) AND (lamivudine)) AND ((OCT) OR (UGT) OR (CYP)))
J05AR02	Lamivudina + Abacavir	((pharmacog*) AND ((lamivudine) AND (abacavir)) AND ((alcohol dehydrogenase) OR (OCT) OR (HLA-B)))
J05AR03	Tenofovir + Emtricitabina	((pharmacog*) AND ((tenofovir) AND (emtricitabine)))
J05AR04	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	((pharmacog*) AND ((Zidovudine) AND (Lamivudine) AND (Abacavir)) AND ((alcohol dehydrogenase) OR (HLA-B) OR (OCT) OR (UGT)))
J05AR06	Emtricitabina + Tenofovir + Efavirenz	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (efavirenz)) AND ((CYP2B6) OR (CYP3A4) OR (CYP3A) OR (UGT) OR (UGT1A1)))
J05AR08	Emtricitabina + Tenofovir + Rilpivirina	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (rilpivirine)) AND ((CYP3A) OR (hOAT1) OR (UGT)))
J05AR09	Emtricitabina + Tenofovir + Elvitegravir + Cobicistate	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (elvitegravir) AND (cobicistate)) AND ((CYP1A1) OR (CYP1A2) OR (CYP2C9) OR (CYP2D6) OR (CYP3A) OR (BCRP) OR (gp-P) OR (Hoat1) OR (OATP1B) OR (OATP1B1) OR (OATP1B3) OR (UGT) OR (UGT1A1) OR (UGT1A3)))
J05AR10	Lopinavir + Ritonavir	((pharmacog*) AND ((lopinavir) AND (ritonavir)) AND ((CYP2C9) OR (CYP2C19) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (gp-P) OR (OATP1B) OR (OATP1B1) OR (OATP1B3)))
J05AR13	Lamivudina + Abacavir + Dolutegravir	((pharmacog*) AND ((lamivudine) AND (abacavir) AND (dolutegravir)) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (alcohol dehydrogenase) OR (BCRP) OR (HLA-B) OR (MATE1) OR (MATE2-K) OR (OCT1) OR (OCT2) OR (UGT) OR (UGT1A1) OR (UGT1A3) OR (UGT1A9) OR (UGT2B7)))

Código ATC	Fármaco	Expressão de Pesquisa
J05AR14	Darunavir + Cobicistate	((pharmacog*) AND ((darunavir) AND (cobicistat)) AND ((CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (gp-P) OR (MATE1) OR (OATP1B) OR (OATP1B3)))
J05AR15	Atazanavir + Cobicistate	((pharmacog*) AND ((atazanavir) AND (cobicistat)) AND ((CYP2C8) OR (CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (gp-P) OR (MATE1) OR (OATP1B) OR (OATP1B1) OR (OATP1B3) OR (UGT) OR (UGT1A1)))
J05AR17	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir alafenamide)) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (cathepsin A) OR (gp-P)))
J05AR18	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Elvitegravir + Cobicistato	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (elvitegravir) AND (cobicistat)) AND ((CYP2C9) OR (CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (cathepsin A) OR (MATE1) OR (OATP1B) OR (OATP1B1) OR (OATP1B3) OR (UGT) OR (UGT1A1) OR (UGT1A3)))
J05AR19	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Rilpivirina	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (rilpivirine)) AND ((CYP3A) OR (UGT) OR (BCRP) OR (cathepsin A) OR (gp-P)))
J05AR20	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Bictegravir	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (bictegravir)) AND ((CYP3A) OR (BCRP) OR (cathepsin A) OR (gp-P) OR (MATE1) OR (OCT2) OR (UGT) OR (UGT1A1)))
J05AR21	Dolutegravir + Rilpivirina	((pharmacog*) AND ((dolutegravir) AND (rilpivirine)))
J05AR22	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Darunavir + Cobicistato	((pharmacog*) AND ((emtricitabine) AND (tenofovir) AND (darunavir) AND (cobicistat)) AND ((CYP2D6) OR (CYP3A) OR (CYP3A4) OR (BCRP) OR (cathepsin A) OR (gp-P) OR (MATE1) OR (OATP1B) OR (OATP1B1) OR (OATP1B3)))
J05AR24	Lamivudina + Tenofovir Disoproxil + Doravirina	((pharmacog*) AND ((lamivudine) AND (tenofovir disoproxil) AND (doravirine)))
J05AR25	Lamivudina + Dolutegravir	((pharmacog*) AND ((dolutegravir) AND (lamivudine)))
J05AX07	Enfuvirtida	((pharmacog*) AND (enfuvirtide))
J05AX09	Maraviroc	((pharmacog*) AND (maraviroc) AND ((CYP3A) OR (CYP3A4) OR (CYP3A5) OR (gp-P) OR (OATP1B) OR (OATP1B1)))
J05AX29	Fostemsavir	((pharmacog*) AND (fostemsavir))

3.3.3. Seleção dos Estudos

Os registos obtidos na *PubMed* foram extraídos através do *Mendeley* ©, um *software* de gestão de referências bibliográficas.

Seguidamente, com recurso ao *Microsoft® Office Excel*, foi construída uma base de dados, a fim de se organizar e sistematizar a seleção dos registos, eliminar duplicados e facilitar o processo de extração de dados.

A seleção dos estudos decorreu em 4 (quatro) etapas:

- i. Identificação e exclusão de duplicados – com recurso ao *Microsoft® Office Excel*, foram identificados e excluídos os registos duplicados;
- ii. Triagem dos registos por título – seleção dos estudos através da leitura dos respetivos títulos, sendo excluídos os que não apresentavam referência ao(s) fármaco(s) de interesse;
- iii. Triagem dos registos por *abstract* – leitura e análise dos *abstracts* de cada registo e exclusão aqueles cuja informação contida neste campo não cumpria os critérios de inclusão;
- iv. Triagem dos registos por leitura do texto integral – leitura dos artigos na íntegra, resultando na exclusão daqueles que não cumpriam os critérios de inclusão.

3.3.4. Processo de Recolha de Dados

A recolha de dados dos estudos incluídos na RSL efetuou-se com base nos seguintes itens:

- i. PMID (*PubMed Identification*) ou DOI (*digital object identifier*);
- ii. Referência bibliográfica completa;
- iii. Língua de redação do artigo;
- iv. Objetivo do estudo;
- v. Contexto da realização do estudo;
- vi. Presença de informação farmacogenómica;
- vii. Presença de informação quanto aos fármacos antirretrovirais direcionados para a terapêutica do VIH/SIDA;
- viii. Resultados e conclusões relativos à informação farmacogenómica e/ou fármacos antirretrovirais aplicados à terapêutica do VIH/SIDA;
- ix. Critérios de exclusão.

3.3.5. Avaliação da Qualidade Metodológica dos Estudos

Com o desenvolvimento progressivo de diversas áreas no setor da saúde objetivando, sobretudo, melhorar a segurança e a efetividade dos tratamentos com o menor custo possível para o setor, a quantidade de informação disponível é cada vez maior e muito rapidamente divulgada. Contudo, quantidade nem sempre significa qualidade e, por isso, surgiu a necessidade de avaliação da qualidade do conhecimento fornecido, de modo a garantir a fiabilidade deste para posteriores tomadas de decisão.

A avaliação dos níveis de evidência e dos graus de recomendação dos estudos desta RSL, foi realizada com recurso à classificação da Universidade de Oxford (*Oxford Centre for Evidence Based Medicine – OCEBM*) (239), de acordo com a Tabela 3.2.

Tabela 3.2. Níveis de Evidência Científica de acordo com o OCEBM. Adaptado de (239).

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial e Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença; Critério Prognóstico validado em diversas populações	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível; 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado numa única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado num único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados do grupo controlo do ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de utentes não tratados do grupo controlo do ensaio clínico randomizado; Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas	Coorte exploratória com bom padrão de referência; Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo Ecológico	Observação de evoluções clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	Estudo Ecológico

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial e Prevalência de Sintomas
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlo	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlo	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognóstica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Os estudos de nível 1 são os mais consistentes e, pela sua evidência científica e clínica, encontram-se categorizados no grau de recomendação A. Assim, estes são os estudos que apresentam maior indicação para se implementar determinada ação ou não. Os estudos de nível 2 e 3 são representados pelo grau de recomendação B. O grau de recomendação C refere-se aos estudos de nível 4. Por último, os estudos inconclusivos ou inconsistentes, isto é, estudos de nível 5, encontram-se categorizados no grau de recomendação D, sendo os que apresentam menor evidência científica e clínica.

De modo a classificar a utilidade dos estudos incluídos na RSL, no decorrer do presente trabalho será apresentada uma tabela com os graus de recomendação e os níveis de evidência associados a cada estudo encontrado, tendo em conta o anteriormente exposto.

3.4. Apresentação de Resultados

De acordo com o descrito anteriormente, o processo de seleção dos estudos foi constituído por quatro etapas, resultando, no fluxograma PRISMA apresentado na Figura 3.1, onde estão identificados os diferentes passos, assim como os resultados obtidos em cada um deles.

Descrevem-se abaixo as etapas conducentes à RSL:

- i. **Aplicação da expressão de pesquisa na PubMed:** a aplicação de cada expressão de pesquisa, referente a cada um dos fármacos ou associação dos mesmos, na fonte de informação resultou num total de **680** registos;

- ii. **Identificação e exclusão dos duplicados:** pelo facto de, geralmente, um registo conter a referência a mais do que um fármaco, aparecendo assim em mais do que uma expressão de pesquisa, foram eliminados 205 duplicados, resultando, neste passo um total de **475** registos;
- iii. **Triagem dos registos por título:** após a eliminação dos duplicados selecionaram-se apenas os registos que apresentavam referência aos fármacos de interesse no título, resultando em **275** registos (200 registos eliminados);
- iv. **Triagem dos registos por abstract:** após a triagem mediante a leitura do *abstract*, foram eliminados 145 registos, resultando em **130** selecionados;
- v. **Triagem dos registos por leitura do texto integral:** após a leitura integral e detalhada de cada artigo, foram excluídos 39 registos por não conterem informação relevante ou o resultado do mesmo ser inconclusivo, resultando num total de **91** artigos incluídos na RSL.

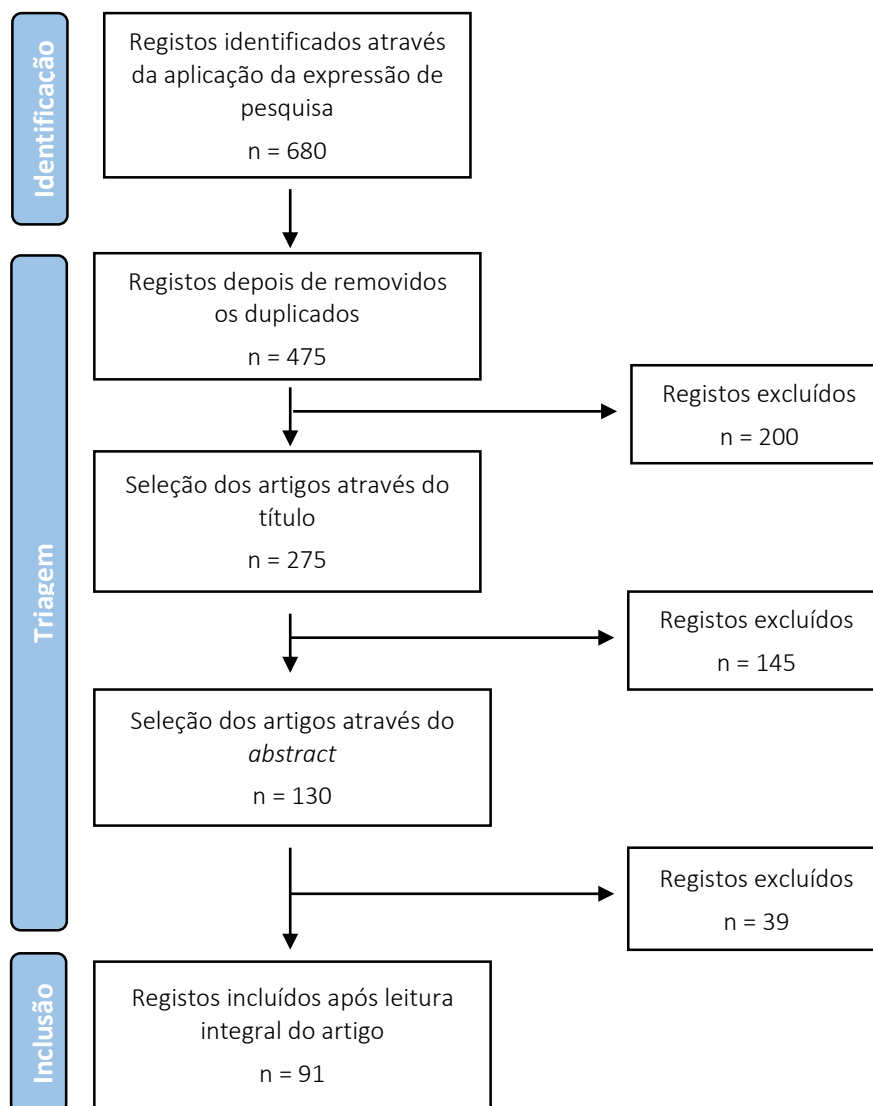


Figure 3.1. Fluxograma PRISMA da RSL.

Posto isto, foram, então analisados os 91 artigos, dos quais se sistematizou a informação em várias tabelas, apresentadas em seguida. Estas encontram-se organizadas por fármaco, sempre acompanhado da sua respetiva classificação ATC, e os artigos apresentados por ordem cronológica de publicação.

Na Tabela 3.3. estão apresentadas as frequências absolutas de artigos encontrados para cada fármaco, após implementação da expressão de pesquisa e antes de qualquer triagem.

Tabela 3.3. Frequência absoluta dos artigos encontrados, na PubMed, para cada um dos fármacos.

Código ATC	Fármaco	Frequência absoluta de artigos PubMed
J05AE01	Saquinavir	1
J05AE02	Indinavir	4
J05AE03	Ritonavir	32
J05AE07	Fosamprenavir	0
J05AE08	Atazanavir	17
J05AE09	Tipranavir	1
J05AE10	Darunavir	4
J05AF01	Zidovudina	39
J05AF04	Estavudina	3
J05AF05	Lamivudina	25
J05AF06	Abacavir	149
J05AF07	Tenofovir Disoproxil	80
J05AF09	Emtricitabina	26
J05AF13	Tenofovir Alafenamida	1
J05AG01	Nevirapina	53
J05AG03	Efavirenz	156
J05AG04	Etravirina	3
J05AG05	Rilpivirina	1
J05AG06	Doravirina	1
J05AJ01	Raltegravir	4
J05AJ02	Elvitegravir	7
J05AJ03	Dolutegravir	4
J05AJ04	Cabotegravir	1
J05AR01	Zidovudina + Lamivudina	4
J05AR02	Lamivudina + Abacavir	2
J05AR03	Tenofovir + Emtricitabina	25
J05AR04	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	1
J05AR06	Emtricitabina + Tenofovir + Efavirenz	6
J05AR08	Emtricitabina + Tenofovir + Rilpivirina	1
J05AR09	Emtricitabina + Tenofovir + Elvitegravir + Cobicistate	0
J05AR10	Lopinavir + Ritonavir	13
J05AR13	Lamivudina + Abacavir + Dolutegravir	1
J05AR14	Darunavir + Cobicistato	1
J05AR15	Atazanavir + Cobicistato	1
J05AR17	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida	1

Código ATC	Fármaco	Frequência absoluta de artigos <i>PubMed</i>
J05AR18	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Elvitegravir + Cobicistato	0
J05AR19	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Rilpivirina	1
J05AR20	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Bictegravir	0
J05AR21	Dolutegravir + Rilpivirina	4
J05AR22	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Darunavir + Cobicistato	0
J05AR24	Lamivudina + Tenofovir Disoproxil + Doravirina	0
J05AR25	Lamivudina + Dolutegravir	2
J05AX07	Enfuvirtida	3
J05AX09	Maraviroc	2
J05AX29	Fostemsavir	0
TOTAL		680

Nos estudos incluídos na RSL, o fármaco cuja expressão de pesquisa apresentou mais registos foi o efavirenz, com um total de 156 artigos, seguido do abacavir, com 149 registos. O fostemsavir juntamente com cinco associações de fármacos não apresentaram qualquer resultado aquando da aplicação das respetivas expressões de pesquisa.

Na Tabela 3.4 encontram-se as frequências absolutas de RCM onde foi possível identificar os respetivos biomarcadores farmacogenómicos. Estes dados foram extraídos da base de dados previamente construída e fornecida.

Tabela 3.4. Frequência absoluta dos biomarcadores encontrados nos RCMs e utilizados para construção das expressões de pesquisa

Biomarcadores Farmacogenómicos	Frequência absoluta de RCM
CYP1A1	1
CYP1A2	2
CYP2B6	3
CYP2C8	2
CYP2C9	5
CYP2C19	3
CYP2D6	7
CYP3A (não especificado)	27
CYP3A4	21
CYP3A5	1
Álcool Desidrogenase	3
BCRP	14
Catepsina A	5
Carboxilesterase-I	1
Glicoproteína-P (gp-P)	18
HLA-B	4
hOAT1	2
MATE1	6
MATE2-K	1

Biomarcadores Farmacogenômicos	Frequência absoluta de RCM
OATP1B (não especificado)	7
OATP1B1	6
OATP1B3	6
OAT1	1
OAT3	1
OCT (Não especificada)	4
OCT1	1
OCT2	3
UDPGT	1
UGT (não especificado)	21
UGT1A1	12
UGT1A3	6
UGT1A9	3
UGT2B7	1
Timidina Cinase	2
Xantina Oxidase	1
Total	202

O biomarcador farmacogenômico que apresentou mais resultados foi o CYP3A (não especificado), com uma frequência absoluta de 27 registros em diferentes RCM, seguido do UGT (não especificado), com 21 registros. O CYP3A4 é aquele, dos CYP especificados, que apresenta maior número de registros em RCM (21 referências em diferentes RCM), o que já seria expectável dado este ser uma das enzimas mais importantes no metabolismo e eliminação de xenobióticos. Alguns biomarcadores, como é exemplo a carboxilesterase-I, aparecem referidos apenas num RCM de um fármaco em particular, neste caso do tenofovir.

Por sua vez, na Tabela 3.5 encontram-se as frequências absolutas de artigos encontrados por biomarcadores farmacogenômicos.

Tabela 3.5. Frequência absoluta dos artigos encontrados por biomarcador

Biomarcadores Farmacogenômicos	Frequência absoluta de artigos <i>PubMed</i>
5-HT2a	1
CYP1A2	1
CYP2A6	12
CYP2B6	53
CYP2C19	2
CYP2D6	1
CYP3A (não especificado)	2
CYP3A4	4
CYP3A5	4
BCRP	3
CAR	2
Glicoproteína-P (gp-P)	15
GSTM1	1

Biomarcadores Farmacogenômicos	Frequência absoluta de artigos <i>PubMed</i>
GSTT1	1
HLA-B	18
hOAT1	1
ITPA	1
MRP2 (ABCC2)	7
MRP4 (ABCC4)	4
MRP7 (ABCC10)	1
OATP1B1	5
OAT1	1
OAT3	1
OCT2	1
PXR	4
TNF- α	1
UGT1A1	4
UGT2B7	2
Total	153

O biomarcador farmacogenômico que apresentou maior número de registros foi o CYP2B6, com uma frequência absoluta de 53 artigos, seguido do HLA-B, com 18 registros. Alguns biomarcadores, como são exemplo o CYP2D6 e o MRP7, apareceram referenciados como eventual biomarcador farmacogenômico apenas num artigo referente, respectivamente, aos fármacos nevirapina e tenofovir.

A análise comparativa das Tabelas 3.4 e 3.5 permitiu observar que existem vários biomarcadores farmacogenômicos identificados em RCM que não foram identificados na literatura através da expressão de pesquisa aplicada, como por exemplo o CYP1C9, a UGT1A3 ou a carboxilesterase-I. Também se verificou o contrário, com a identificação de biomarcadores na literatura que não constavam em RCM, sendo exemplos os genes PXR e CAR. De referir que, ao contrário do observado na tabela 3.4, o CYP3A4 apresentou apenas quatro registros/artigos, o que sugere que este citocromo, talvez, não seja dos mais relevantes na farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos antirretrovirais. Por outro lado, poderá, ainda ser um citocromo pouco estudado, com poucas pesquisas nesta área em particular.

Na Tabela 3.6 estão apresentados os elementos referentes a cada estudo, nomeadamente: título, autores, ano, país de publicação e referência gerada pelo *software* de gestão de referência bibliográficas *Mendeley* ©. Cada estudo encontra-se numerado em numeração árabe, de modo que seja mais fácil a sua identificação.

Tabela 3.6. Identificação dos estudos selecionados para a presente RSL

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
1	15016610	Abacavir	<i>Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations</i>	Arlene Hughes, Michael Mosteller, Aruna Bansal, Kirstie Davies, Stephen Haneline, Eric Lai, Keith Nangle, Trevor Scott, William Spreen, Liling Warren, Allen Roses,	2004	Reino Unido	(240)
2	15247625	Abacavir	<i>Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity</i>	Dyfrig Hughes, Javier Vilar, Charlotte Ward, Ana Alfirevic, Kevin Park, Munir Pirmohamed	2004	Reino Unido	(241)
3	17317695	Abacavir	<i>HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity</i>	Andrew Lucas, David Nolan, Simon Mallal	2007	Austrália	(242)
4	18184080	Abacavir	<i>Value of the HLA-B*5701 Allele to Predict Abacavir Hypersensitivity in Spaniards</i>	Sonia Nóvoa, Pilar Gascó, Francisco Blanco, Gema Pardo, Carol Castellares, Victoria Moreno, Inmaculada Nácher, Juan Lahoz, Vincent Soriano	2007	Espanha	(243)
5	18256392	Abacavir	<i>HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir</i>	Simon Mallal, Elizabeth Phillips, Giampiero Carosi, Jean Molina, Cassy Workman, Janez Tomazic, Eva Jägel-Guedes, Sorin Rugina, Oleg Kozyrev, Juan Cid, Phillip Hay, David Nolan, Sara Hughes, Arlene Hughes, Susanna Ryan, Nicholas Fitch, Daren Thorborn, Alastair Benbow	2008	Reino Unido	(175)
6	18303141	Abacavir	<i>Abacavir Hypersensitivity Reaction: an Update</i>	Christine Hughes, Michelle Foisy, Norman Dewhurst, Niamh Higgins, Linda Robinson, Deborah Kelly, Kelly Lechelt	2008	EUA	(244)
7	18332899	Abacavir	<i>Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility</i>	Hughes, Spreen, Mosteller, Warren, Lai, Brothers, Cox, Nelsen, Hughes, Thorborn, Stancil, Hetherington, Burns, Roses	2008	EUA	(245)
8	18444831	Abacavir	<i>High Sensitivity of Human Leukocyte Antigen-B*5701 as a Marker for Immunologically Confirmed Abacavir Hypersensitivity in White and Black Patients</i>	Michael Saag, Rukmini Balu, Elizabeth Phillips, Philip Brachman, Claudia Martorell, William Burman, Britt Stancil, Michael Mosteller, Cindy Brothers, Paul Wannamaker, Arlene Hughes, Denise Phillips, Simon Mallal, Mark Shaefer	2008	EUA	(246)
9	18855539	Abacavir	<i>Current trends in screening across ethnicities for hypersensitivity to abacavir</i>	Sonia Rodriguez-Nóvoa, Vincent Soriano	2008	Espanha	(247)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
10	19207023	Abacavir	<i>Genetic association studies to detect adverse drug reactions: abacavir hypersensitivity as an example</i>	Arlene Hughes, Cynthia Brothers, Michael Mosteller, William Spreen, Daniel Burns	2009	EUA	(248)
11	19351209	Abacavir	<i>Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example</i>	Elizabeth Phillips, Simon Mallal	2009	Austrália	(249)
12	20534626	Abacavir	<i>Use of the HCP5 single nucleotide polymorphism to predict hypersensitivity reactions to abacavir: correlation with HLA-B*5701</i>	Sonia Rodríguez-Nóvoa, Lorena Cuenca, Judit Morello, Mateo Córdoba, Francisco Blanco, Inmaculada Jiménez-Nácher, Vincent Soriano	2010	Espanha	(250)
13	21510768	Abacavir	<i>Association of the genetic marker for abacavir hypersensitivity HLA-B*5701 with HCP5 rs2395029 in Mexican Mestizos</i>	Francisco Giron, Beatriz Torres, Karla Villafuerte, Irma Zolezzi, Juan Carlos Lopez, Gerardo Sanchez, Alessandra Carnevale	2011	México	(251)
14	21767530	Abacavir	<i>A new approach to safely type for HLA the VIH infected people eligible to abacavir therapy: saliva or buccal swab as reliable ADN sources</i>	Badulli, Sbarsi, Giorgio, Mantovani, Maserati, Barbarini, Salvaneschi, Martinetti	2011	Itália	(252)
15	22515676	Abacavir	<i>Use of patch testing for the diagnosis of abacavir-related hypersensitivity reaction in VIH patients</i>	Giorgini, Martinelli, Tognetti, Carocci, Giuntini, Mastronardi, Torricelli, Leoncini, Lotti	2011	Itália	(253)
16	19514905	Abacavir	<i>HLA-B*5701 screening prior to abacavir prescription: clinical and laboratory aspects</i>	David Nolan	2009	Austrália	(254)
17	25286002	Abacavir	<i>The frequency of HLA-B/57:01 and the risk of abacavir hypersensitivity 5 reactions in the majority population of Costa Rica</i>	Esteban Bolaños, Madrigal, Steven Marsh, Bronwen Shaw, Lizbeth Sánchez	2014	Costa Rica	(255)
18	27195528	Abacavir	<i>HLA-B*57: 01 genotyping in the prevention of hypersensitivity to abacavir: 5 years of experience</i>	Cristina Iruela, Núria Zamora, Daniel Palter, Arnald Pastor, Beatriz Estébanez, Pedro Ramos, Aria Miquel	2016	Espanha	(256)
19	22394315	Atazanavir	<i>A population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis of atazanavir</i>	Deidre Kile, Samantha Whinney, Christina Aquilante, Joseph Rower, Jose Mancilla, Peter Anderson	2012	EUA	(257)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
20	26417955	Atazanavir	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing</i>	Gammal, Court, Haidar, Iwuchukwu, Gaur, Alvarells, Guillemette, Lennox, Whirl-Carrillo, Brummel, Ratain, Klein, Schackman, Caudle, Haas	2016	EUA	(258)
21	28790862	Atazanavir	<i>Hyperbilirubinemia in atazanavir treated VIH-infected patients: the impact of the UGT1A1*28 allele</i>	Periklis Panagopoulos, Efstathios Maltezos, Angelos Hatzakis, Dimitrios Paraskevis	2017	Grécia	(259)
22	34093191	Atazanavir e Efavirenz	<i>Pharmacogenetic Associations Between Atazanavir/UGT1A1*28 and Efavirenz/rs3745274 (CYP2B6) Account for Specific Adverse Reactions in Chilean Patients Undergoing Antiretroviral Therapy</i>	Daniela Poblete, Fernando Bernal, Gabriel Llull, Sebastian Archiles, Patricia Vasquez, Leonardo Chanqueo, Nicole Soto, María Lavanderos, Luis Quiñones, Nelson Varela	2021	Suíça	(260)
23	30561642	Dolutegravir	<i>SLC22A2 variants and dolutegravir levels correlate with psychiatric symptoms in persons with VIH</i>	Borghetti, Calcagno, Lombardi, Cusato, Belmonti, D'Avolio, Ciccarelli, Monica, Colafigli, Delle Donne, Marco, Tamburrini, Visconti, Di Perri, Luca, Bonora, Giambenedetto	2019	Itália	(261)
24	32011683	Dolutegravir	<i>Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR1I2 on dolutegravir plasma pharmacokinetics</i>	Emilie Elliot, Megan Neary, Laura Else, Saye Khoo, Graeme Moyle, Daniel Carr, Xinzhu Wang, Myra McClure, Marta Boffito, Andrew Owen	2020	Reino Unido	(262)
25	27788239	Darunavir	<i>Interaction between Darunavir and Etravirine Is Partly Mediated by CYP3A5 Polymorphism</i>	Leila Belkhir, Laure Elens, Francis Zech, Nadtha Panin, Anne Vincent, Jean Cyr Yombi, Bernard Vandercam, Vincent Haufroid	2016	Itália	(263)
26	21217360	Maraviroc	<i>Maraviroc is a substrate for OATP1B1 in vitro and maraviroc plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 521 T>C polymorphism</i>	Marco Siccardi, Antonio D'Avolio, Silvia Nozza, Marco Simiele, Lorena Baietto, Francesca Romana Stefani, Darren Moss, Wai-San Kwan, Antonella Castagna, Adriano Lazzarin, Andrea Calcagno, Stefano Bonora, David Back, Giovanni Di Perri, Andrew Owen	2010	Itália	(264)
27	20139798	Lopinavir e Ritonavir	<i>ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir</i>	Rubin Lubomirov, Julia di Iulio, Aurélie Fayet, Sara Colombo, Raquel Martinez, Catia Marzolini, Hansjakob Furrer, Pietro Vernazza, Alexandra Calmy, Matthias Cavassini, Bruno	2010	Suíça	(265)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
				Ledergerber, Katharina Rentsch, Patrick Descombes, Thierry Buclin, Laurent Decosterd, Chantal Csajka, Amalio Telenti			
28	24997317	Atazanavir e Ritonavir	<i>Intracellular accumulation of atazanavir/ritonavir according to plasma concentrations and OATP1B1, ABCB1 and PXR genetic polymorphisms</i>	Antonio D'Avolio, Chiara Carcieri, Jessica Cusato, Marco Simiele, Andrea Calcagno, Sarah Allegra, Mauro Sciandra, Laura Trentini, Giovanni Di Perri, Stefano Bonora	2014	Itália	(266)
29	31124411	Atazanavir e Ritonavir	<i>Influence of CYP3A5 and SLCO1B1 polymorphisms on atazanavir/r concentrations in Thai VIH-infected patients</i>	Noppaket Singkham, Anchalee Avihingsanon, Narukjaporn Thammajaruk, Kiat Ruxrungham, Torsak Bunupuradah, Sasisopin Kiertiburanakul, Ploenchan Chetchotisakd, David Burger, Sean Emery, Baralee Punyawudho	2019	Tailândia	(267)
30	28128422	Zidovudina	<i>Role of inosine triphosphate pyrophosphatase gene variant on fever incidence during zidovudine antiretroviral therapy</i>	Coelho, Silva, Zandonà, Stocco, Decorti, Crovella	2017	Brasil	(268)
31	17083032	Tenofovir	<i>Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy</i>	Hassane Izzedine, Jean-Sebastien Hulot, Eric Villard, Catherine Goyenvalle, Stephanie Dominguez, Jade Ghosn, Marc Antoine Valantin, Philippe Lechat, Gilbert Deray	2006	França	(269)
32	19842939	Tenofovir	<i>Pharmacogenetics of tenofovir treatment</i>	Sonia Rodriguez-Novoa, Pablo Labarga, Vincent Soriano	2009	Espanha	(270)
33	22955427	Tenofovir	<i>Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with VIH-1 infection: a pharmacogenetic study</i>	Takeshi Nishijima, Hirokazu Komatsu, Koichiro Higasa, Misao Takano, Kiyoto Tsuchiya, Tsunefusa Hayashida, Shinichi Oka, Hiroyuki Gatanaga	2012	Japão	(271)
34	25426075	Tenofovir	<i>The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir</i>	Darren Moss, Megan Neary, Andrew Owen	2014	Reino Unido	(272)
35	28462920	Tenofovir	<i>Evaluating the association of single-nucleotide polymorphisms with tenofovir exposure in a diverse prospective cohort of women living with VIH</i>	Baxi, Greenblatt, Bacchetti, Cohen, DeHovitz, Anastos, Gange, Young, Aouizerat	2018	EUA	(273)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
36	29061086	Tenofovir	<i>Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of tenofovir in Thai VIH-infected patients</i>	Rungtivasuwan, Avihingsanon, Thammajaruk, Mitruk, Burger, Ruxrungtham, Sukasem, Punyawudho	2017	Tailândia	(274)
37	30767719	Tenofovir e Emtricitabina	<i>Impact of pharmacogenetics and pregnancy on tenofovir and emtricitabine pharmacokinetics</i>	Joshua Gini, Adeniyi Olagunju, Laura Dickinson, Catriona Waitt, Megan Neary, Laura Else, Marco Siccardi, Saye Khoo	2019	Nigéria	(275)
38	15864119	Nevirapina e Efavirenz	<i>Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in VIH-infected patients</i>	Margalida Rotger, Sara Colombo, Hansjakob Furrer, Gabriela Bleiber, Thierry Buclin, Belle Lee, Olivia Keiser, Jérôme Biollaz, Laurent Décosterd, Amalio Telenti	2005	Suíça	(276)
39	22951632	Nevirapina e Efavirenz	<i>Underlying genetic structure impacts the association between CYP2B6 polymorphisms and response to efavirenz and nevirapine</i>	Melissa Frasco, Wendy Mack, David Van Den Berg, Bradley Aouizerat, Kathryn Anastos, Mardge Cohen, Jack Hovitz, Elizabeth Golub, Ruth Greenblatt, Chenglong Liu, David Conti, Celeste L Pearce	2012	EUA	(277)
40	26247717	Nevirapina e Efavirenz	<i>CYP2B6 poor metaboliser alleles involved in efavirenz and nevirapine metabolism: CYP2B6*9 and CYP2B6*18 distribution in VIH-exposed subjects from Dschang, Western Cameroon</i>	Giacomo Paganotti, Gianluca Russo, Martin Sobze, George Mayaka, Charles Muthoga, Leabaneng Tawe, Axel Martinelli, Rita Romano, Vincenzo Vullo	2015	Camarões (África)	(278)
41	25391641	Efavirenz e Nevirapina	<i>Pharmacogenetics of CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 in VIH treatment in African populations: focus on efavirenz and nevirapine</i>	Antoinette Čolić, Marco Alessandrini, Michael Pepper	2015	África do Sul	(279)
42	33758532	Efavirenz e Nevirapina	<i>Association of CYP2B6 Genetic Variation with Efavirenz and Nevirapine Drug Resistance in VIH-1 Patients from Botswana</i>	Monkgomotsi Maseng, Leabaneng Tawe, Prisca Thami, Kaelo Seatla, Sikhulile Moyo, Axel Martinelli, Ishmael Kasvosve, Vladimir Novitsky, Max Essex, Gianluca Russo, Simani Gaseitsiwe, Giacomo Paganotti	2021	Botswana (África)	(280)
43	16912957	Nevirapina	<i>Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration</i>	David Haas, John Bartlett, Janet Andersen, Ian Sanne, Grant Wilkinson, John Hinkle, Franck Rousseau, Christiana Ingram, Audrey Shaw, Michael Lederman, Richard Kim	2006	África do Sul	(281)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
44	21860339	Nevirapina	<i>Integration of absorption, distribution, metabolism, and elimination genotyping data into a population pharmacokinetic analysis of nevirapine</i>	Thorsten Lehr, Jing Yuan, David Hall, Heike Zimdahl-Gelling, Hans Schaefer, Alexander Staab, Thomas MacGregor, Supriya Jayadev	2011	Alemanha	(282)
45	22111602	Nevirapina	<i>Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians</i>	Kevin Brown, Mina Hosseinipour, Janelle Hoskins, Ranjit Thirumaran, Hsiao Tien, Ralf Weigel, Jean Tauzie, Ida Shumba, Jatinder Lamba, Erin Schuetz, Howard McLeod, Angela Kashuba, Amanda Corbett	2012	Malawi	(283)
46	23687222	Nevirapina	<i>Clinical and genetic determinants of plasma nevirapine exposure following an intrapartum dose to prevent mother-to-child VIH transmission</i>	Saran Vardhanabhuti, Edward Acosta, Heather Ribaldo, Patrice Severe, Umesh Laloo, Nagalingeshwaran Kumarasamy, Frank Taulo, Joseph Kabanda, Olola Oneko, Prudence Ive, Pradeep Sambarey, Ellen Chan, Jane Hitti, Francis Hong, Deborah McMahon, David Haas	2013	África do Sul	(284)
47	23774940	Nevirapina	<i>Association between CYP2B6 polymorphisms and Nevirapine-induced SJS/TEN: a pharmacogenetics study</i>	Cinzia Ciccacci, Davide Di Fusco, Maria Marazzi, Ines Zimba, Fulvio Erba, Giuseppe Novelli, Leonardo Palombi, Paola Borgiani, Giuseppe Liotta	2013	Moçambique	(285)
48	25147095	Nevirapina	<i>CYP2B6 c.983T>C polymorphism is associated with nevirapine hypersensitivity in Malawian and Ugandan VIH populations</i>	Daniel Carr, Mas Chaponda, Elena Cornejo Castro, Andrea Jorgensen, Saye Khoo, Joep Van Oosterhout, Collet Dandara, Elizabeth Kampira, Francis Sali, Paula Munderi, David Laloo, Robert Heyderman, Munir Pirmohamed	2014	Reino Unido	(286)
49	25878720	Nevirapina	<i>Cytochrome P450 2B6 genetic variants are associated with plasma nevirapine levels and clinical response in VIH-1 infected Kenyan women: a prospective cohort study</i>	Margaret Oluka, Faith Okalebo, Anastasia Guantai, Scott McClelland, Susan Graham	2015	Quênia	(287)
50	26348712	Nevirapina	<i>Effects of CYP2B6 and CYP1A2 Genetic Variation on Nevirapine Plasma Concentration and Pharmacodynamics as Measured by CD4 Cell Count in Zimbabwean VIH-Infected Patients</i>	Doreen Mhandire, Miguel Lacerda, Sandra Castel, Kudakwashe Mhandire, Danai Zhou, Marelize Swart, Tinei Shamu, Peter Smith, Tutsirai Musingwini, Lubbe Wiesner, Babill Stray-Pedersen, Collet Dandara	2015	África do Sul	(288)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
51	28689 274	Nevirapina	<i>Impact of glutathione transferases genes polymorphisms in nevirapine adverse reactions: a possible role for GSTM1 in SJS/TEN susceptibility</i>	Cinzia Ciccacci, Andrea Latini, Cristina Politi, Sandro Mancinelli, Maria Marazzi, Giuseppe Novelli, Leonardo Palombi, Paola Borgiani	2017	Itália	(289)
52	30419 834	Nevirapina	<i>Clinical and genetic factors associated with increased risk of severe liver toxicity in a monocentric cohort of VIH positive patients receiving nevirapine-based antiretroviral therapy</i>	Andrea Giacomelli, Agostino Riva, Felicia Stefania Falvella, Maria Letizia Oreni, Dario Cattaneo, Stefania Cheli, Giulia Renisi, Valentina Di Cristo, Angelica Lupo, Emilio Clementi, Stefano Rusconi, Massimo Galli, Anna Lisa Ridolfo	2018	Itália	(290)
53	20017 669	Nevirapina	<i>Nevirapine-induced hepatotoxicity and pharmacogenetics: a retrospective study in a population from Mozambique</i>	Cinzia Ciccacci, Paola Borgiani, Susanna Ceffa, Elisabetta Sirianni, Maria Marazzi, Anna Doro Altan, Giovanna Paturzo, Placido Bramanti, Giuseppe Novelli, Leonardo Palombi	2010	Itália	(291)
54	16267 764	Efavirenz	<i>Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study</i>	David Haas, Laura Smeaton, Robert Shafer, Gregory Robbins, Gene Morse, Line Labbe, Grant Wilkinson, David Clifford, Richard D'Aquila, Victor Gruttola, Richard Pollard, Thomas Merigan, Martin Hirsch, Alfred George, John Donahue, Richard Kim	2005	EUA	(292)
55	16392 089	Efavirenz	<i>Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study</i>	Heather Ribaud, David Haas, Camlin Tierney, Richard Kim, Grant Wilkinson, Roy Gulick, David Clifford, Catia Marzolini, Courtney Fletcher, Karen Tashima, Daniel Kuritzkes, Edward Acosta	2006	EUA	(293)
56	16857 630	Efavirenz	<i>Genotyping of CYP2B6 and therapeutic drug monitoring in an VIH-infected patient with high efavirenz plasma concentrations and severe CNS side-effects</i>	Sofie Mathiesen, Ulrik Stenz Justesen, Hans-Rudolf Von Lüttichau, Ann-Brit Hansen	2006	Dinamarca	(294)
57	18503 405	Efavirenz	<i>Successful use of reduced-dose efavirenz in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature</i>	Mauro Torno, Mallory Witt, Akihiko Saitoh, Courtney Fletcher	2008	EUA	(295)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
58	19238 117	Efavirenz	<i>In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function</i>	Julia di Iulio, Aurélie Fayet, Mona Arab-Alameddine, Margalida Rotger, Rubin Lubomirov, Matthias Cavassini, Hansjakob Furrer, Huldrych F Günthard, Sara Colombo, Chantal Csajka, Chin B Eap, Laurent A Decosterd, Amalio Telenti	2009	Suíça	(296)
59	20720 517	Efavirenz	<i>The convergence of therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing to optimize efavirenz therapy</i>	Salvador Figueroa, María Gatta, Lorena García, Alfonso Hurlé, Carmen Bernal, Rosa Correa, María Sánchez	2010	Espanha	(297)
60	20841 522	Efavirenz	<i>Efavirenz plasma concentrations and cytochrome 2B6 polymorphisms</i>	Tristan Lindfelt, John O'Brien, Jessica Song, Rajul Patel, Dean Winslow	2010	EUA	(298)
61	20860 463	Efavirenz	<i>Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in VIH-1-infected patients</i>	Laure Elens, Bernard Vandercam, Jean-Cyr Yombi, Dominique Lison, Pierre Wallemacq, Vincent Haufroid	2010	Bélgica	(299)
62	21862 974	Efavirenz	<i>High plasma efavirenz level and CYP2B6*6 are associated with efavirenz-based HAART-induced liver injury in the treatment of naïve VIH patients from Ethiopia: a prospective cohort study</i>	Yimer, Amogne, Habtewold, Makonnen, Ueda, Suda, Worku, Haefeli, Burhenne, Aderaye, Lindquist, Aklillu	2012	Suécia	(300)
63	21896 912	Efavirenz	<i>Population pharmacokinetic/ pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian VIH-infected patients</i>	Almudena Sánchez , Salvador Cabrera, Dolores Santos, Paz Valverde, Aurelio Fuertes, Alfonso Domínguez-Gil, María García, Tormes Group	2011	Espanha	(301)
64	22471 906	Efavirenz	<i>Pharmacogenetic markers of CYP2B6 associated with efavirenz plasma concentrations in VIH-1 infected Thai adults</i>	Chonlaphat Sukasem, Tim Cressey, Pattamawan Prapaithong, Yardpiroon Tawon, Ekawat Pasomsub, Chutatip Srichunrusami, Thawinee Jantararoungtong, Marc Lallement, Wasun Chantratita	2012	Tailândia	(302)
65	22927 450	Efavirenz	<i>A single-nucleotide polymorphism in CYP2B6 leads to >3-fold increases in efavirenz concentrations in plasma and hair among VIH-infected women</i>	Monica Gandhi, Ruth Greenblatt, Peter Bacchetti, Chengshi Jin, Yong Huang, Kathryn Anastos, Mardge Cohen, Jack Dehovitz, Gerald Sharp, Stephen Gange, Chenglong Liu, Susan Hanson, Bradley Aouizerat	2012	EUA	(303)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
66	23399569	Efavirenz	<i>High plasma efavirenz concentration and CYP2B6 polymorphisms in Thai VIH-1 infections</i>	Chonlaphat Sukasem, Montri Chamnanphon, Napatrupron Koomdee, Apichaya Puangpetch, Siwalee Santon, Thawinee Jantararoungtong, Santirat Prommas, Wasun Chantratita, Weerawat Manosuthi	2013	Tailândia	(304)
67	23640958	Efavirenz	<i>Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation</i>	Alexia Anagnostopoulos, Margalida Rotger, Manel Aouri, Stefan Kuster, Amalio Telenti, Laurent Décosterd, Huldrych Günthard	2013	Suíça	(305)
68	23859571	Efavirenz	<i>Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz</i>	Almudena Sánchez Martín, Salvador Cabrera Figueroa, Raquel Cruz Guerrero, Liliana Porrás Hurtado, Alfonso Dominguez-Gil Hurlé, Angel Carracedo Álvarez	2013	Espanha	(306)
69	23861838	Efavirenz	<i>Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: a parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations</i>	Eliford Ngaimisi, Abiy Habtewold, Omary Minzi, Eyasu Makonnen, Sabina Mugusi, Wondwossen Amogne, Getnet Yimer, Klaus-Dieter Riedel, Mohammed Janabi, Getachew Aderaye, Ferdinand Mugusi, Leif Bertilsson, Eleni Aklillu, Juergen Burhenne	2013	África Subsariana	(307)
70	24080498	Efavirenz	<i>Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian VIH-infected patients</i>	Fred Sarfo, Yuan Zhang, Deirdre Egan, Lambert Tetteh, Richard Phillips, George Addo, Maame Anima Sarfo, Saye Khoo, Andrew Owen, David R Chadwick	2014	Reino Unido	(308)
71	24293076	Efavirenz	<i>Low level of efavirenz in VIH-1-infected Thai adults is associated with the CYP2B6 polymorphism</i>	Sukasem, Manosuthi, Koomdee, Santon, Jantararoungtong, Prommas, Chamnanphol, Puangpetch, Sungkanuparph	2014	Tailândia	(309)
72	24477223	Efavirenz	<i>Pharmacogenetics and clinical biomarkers for subtherapeutic plasma efavirenz concentration in VIH-1 infected Thai adults</i>	Chonlaphat Sukasem, Montri Chamnanphon, Napatrupron Koomdee, Siwalee Santon, Thawinee Jantararoungtong, Santirat Prommas, Apichaya Puangpetch, Weerawat Manosuthi	2014	Tailândia	(310)
73	24729586	Efavirenz	<i>Secondary metabolism pathway polymorphisms and plasma efavirenz concentrations in VIH-infected adults with CYP2B6 slow metabolizer genotypes</i>	David Haas, Awewura Kwara, Danielle Richardson, Paxton Baker, Ioannis Papageorgiou, Edward Acosta, Gene Morse, Michael Court	2014	EUA	(311)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
74	24956 253	Efavirenz	<i>Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics</i>	Almudena Martín, Alicia Gómez, Belén Berrocal, Salvador Figueroa, Miguel Sánchez, María Hernández, Jose Buitrago, María Merino, Carmen Tovar, Aurelio Martín, María García	2014	Espanha	(312)
75	25611 810	Efavirenz	<i>Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in VIH-infected adults and children in South Africa</i>	Phumla Sinxadi, Paul Leger, Helen McIleron, Peter Smith, Joel Dave, Naomi Levitt, Gary Maartens, David Haas	2015	EUA	(313)
76	26044 067	Efavirenz	<i>Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Once-Daily Efavirenz (400 mg vs. 600 mg) in Treatment-Naïve VIH-Infected Patients: Results of the ENCORE1 Study</i>	Dickinson, Amin, Else, Boffito, Egan, Owen, Khoo, Back, Orrell, Clarke, Losso, Phanuphak, Carey, Cooper, Emery, Puls	2015	EUA	(314)
77	26607 811	Efavirenz	<i>Cost-effectiveness of CYP2B6 genotyping to optimize efavirenz dosing in VIH clinical practice</i>	Bruce Schackman, David Haas, Sanghee Park, Cynthia Li, Kenneth Freedberg	2015	EUA	(315)
78	26622 191	Efavirenz	<i>A pharmacogenomic prospective randomized controlled trial of CYP2B6 polymorphisms and efavirenz dose adjustment among VIH-infected Thai patients: a pilot study</i>	Pansachee Damronglerd, Chonlaphat Sukasem, Wilawan Thipmontree, Apichaya Puangpetch, Sasisopin Kiertiburanakul	2015	Tailândia	(316)
79	26774 523	Efavirenz	<i>Efavirenz pharmacogenetics in a cohort of Italian patients</i>	Jessica Cusato, Cristina Tomasello, Marco Simiele, Andrea Calcagno, Stefano Bonora, Letizia Marinaro, Anna Leggieri, Sarah Allegra, Giovanni Di Perri, Antonio D'Avolio	2016	Itália	(317)
80	26779 253	Efavirenz	<i>An Expanded Analysis of Pharmacogenetics Determinants of Efavirenz Response that Includes 3'-UTR Single Nucleotide Polymorphisms among Black South African VIH/AIDS Patients</i>	Marelize Swart, Jonathan Evans, Michelle Skelton, Sandra Castel, Lubbe Wiesner, Peter Smith, Collet Dandara	2016	Sul de África	(318)
81	27509 478	Efavirenz	<i>Pharmacogenetics of efavirenz discontinuation for reported central nervous system symptoms appears to differ by race</i>	Paul Leger, Sanika Chirwa, Megan Turner, Danielle Richardson, Paxton Baker, Michael Leonard, Husamettin Erdem, Lana Olson, David Haas	2016	EUA	(319)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
82	27655857	Efavirenz	<i>Impact of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenomics on neuropsychological performance in older VIH-infected patients</i>	Uriel Sandkovsky, Anthony Podany, Courtney Fletcher, Andrew Owen, Angela Felton Coleman, Lee Winchester, Kevin Robertson, Susan Swindells	2017	EUA	(320)
83	27779789	Efavirenz	<i>Role of Cytochrome P450 2B6 Pharmacogenomics in Determining Efavirenz-Mediated Central Nervous System Toxicity, Treatment Outcomes, and Dosage Adjustments in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection</i>	Teresa Vo, Sheeba Gupta	2016	EUA	(321)
84	28145050	Efavirenz	<i>Cytochrome 2B6 polymorphism and efavirenz-induced central nervous system symptoms: a substudy of the ANRS ALIZE trial</i>	Gallien, Journot, Lorient, Sauvageon, Morlat, Reynes, Reliquet, Chêne, Molina	2017	França	(322)
85	28816644	Efavirenz	<i>CYP2B6 Haplotype Predicts Efavirenz Plasma Concentration in Black South African VIH-1-Infected Children: A Longitudinal Pediatric Pharmacogenomic Study</i>	Riaan Reay, Collet Dandara, Michelle Viljoen, Malie Rheeders	2017	África do Sul	(323)
86	28886044	Efavirenz	<i>Genetic variants in CYP2B6 and CYP2A6 explain interindividual variation in efavirenz plasma concentrations of VIH-infected children with diverse ethnic origin</i>	Sandra Soeria-Atmadja, Emma Österberg, Lars Gustafsson, Marja Dahl, Jaran Eriksen, Johanna Rubin, Lars Navér	2017	Suíça	(324)
87	28931220	Efavirenz	<i>Race/Ethnicity and the Pharmacogenetics of Reported Suicidality With Efavirenz Among Clinical Trials Participants</i>	Katie Mollan, Camlin Tierney, Jacklyn Hellwege, Joseph Eron, Michael Hudgens, Roy Gulick, Richard Haubrich, Paul Sax, Thomas Campbell, Eric Daar, Kevin Robertson, Diana Ventura, Qing Ma, Digna Velez Edwards, David Haas	2017	EUA	(325)
88	29868865	Efavirenz	<i>Drug metabolism and transport gene polymorphisms and efavirenz adverse effects in Brazilian VIH-positive individuals</i>	Tailah Almeida, Marcelo Azevedo, Jorge Pinto, Fernando Ferry, Guilherme Silva, Izana Castro, Paxton Baker, Amílcar Tanuri, David Haas, Cynthia Cardoso	2018	Brasil	(326)
89	31006110	Efavirenz	<i>Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6</i>	Zeruesenay Desta, Roseann Gammal, Li Gong, Michelle Carrillo, Aditya Gaur, Chonlaphat	2019	EUA	(327)

Nº (#)	PMID	Fármaco	Título	Autores	Ano	País	Referência
			<i>and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy</i>	Sukasem, Jennifer Hockings, Alan Myers, Marelize Swart, Rachel Tyndale, Collen Masimirembwa, Otito Iwuchukwu, Sanika Chirwa, Jeffrey Lennox, Andrea Gaedigk, Teri Klein, David Haas			
90	31628422	Efavirenz	<i>Influence of CYP2B6 activity score on the pharmacokinetics and safety of single dose efavirenz in healthy volunteers</i>	Pablo Zubiaur, Miriam Rodríguez, Dolores Ochoa, Carmen Belmonte, Manuel Román, Gina Mejía, Samuel Vilchez, Francisco Santos	2020	Espanha	(328)
91	31636355	Efavirenz	<i>Meta-analysis of the associations of CYP2B6-516G>T polymorphisms with efavirenz-induced central nervous system side effects and virological outcome in VIH-infected adults</i>	Lin Cheng, Yu Wang, Xiaoyu Li, Wei Feng, Bangbi Weng, Qian Yuan, Peiyuan Xia, Fengjun Sun	2020	China	(329)

Segundo a Tabela 3.6, conclui-se que o país com mais estudos publicados foram os EUA, com 22 artigos, seguidos de Espanha e Itália, ambos com 10 artigos. Na terceira posição da lista de países com mais artigos publicados aparece o Reino Unido e a Tailândia, com 7 artigos.

Os artigos incluídos nesta RSL foram publicados entre 2004 e 2021, sendo a grande maioria referentes ao período de 2008 e 2017 (69 artigos) e 2 foram publicados em 2004, 2005 e no ano corrente (2021). Os anos com maior frequência de publicação foram 2014 e 2017, com 9 artigos cada.

Na Tabela 3.7 estão apresentadas as características referentes a cada artigo, como o tipo de estudo, o número de utentes em cada amostra e a caracterização destas em relação à idade, sexo e grupo populacional.

Tabela 3.7. Caracterização dos diversos estudos incluídos na atual RSL

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise	Caraterização		
#	PMID			Amostra	Sexo	Idade (anos)
1	15016610	Estudo de caso-controlo	125 casos 265 controlos	Ambos (♀ casos = 5%) (♀ controlos = 5%)	N/A ¹	Caucasianos Afro-americanos Hispânicos
2	15247625	Estudo de caso-controlo	13 casos 51 controlos	Ambos	22-45 27-66	Caucasianos
3	17317695	Revisão geral da literatura (<i>overview – leading paper</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
4	18184080	Estudo de caso-controlo	26 casos 27 controlos	Ambos (♀ = 68%)	N/A ¹	Espanhóis
5	18256392	Estudo observacional duplamente cego, randomizado e prospetivo	N total = 1956 976 casos 980 controlos	Ambos (♀ = 72%)	18-77	19 países
6	18303141	Revisão descritiva da literature (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
7	18332899	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
8	18444831	Estudo de caso-controlo	Grupo ABC ² HSR ³ brancos 130 (grupo controlo 202) Grupo ABC ² HSR ³ negros 69 (grupo controlo 206)	Ambos (♀ casos = 82%) (♀ controlos = 71%)	19-73	Caucasianos Negros
9	18855539	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
10	19207023	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
11	19351209	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
12	20534626	Estudo observacional prospectivo	245 doentes c/ VIH virgens de tratamento c/ ABC ²	Ambos (♀ = 80%)	33-48	Caucasianos Africanos Hispânicos
13	21510768	Estudo transversal	300 amostras originais das quais 250 é que ficaram viáveis para análise	N/A ¹	N/A ¹	Mexicanos (mestiços)
14	21767530	Estudo de caso-controlo	20 controlos 20 casos	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
15	22515676	Estudo clínico não randomizado	100 utentes divididos em 3 grupos, dos quais 20 eram controlos	Ambos (♀ = 74%)	28-81	N/A ¹
16	19514905	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
17	25286002	Estudo transversal	200 voluntários saudáveis	N/A ¹	N/A ¹	Caucasianos Americanos Africanos Chilenos Mexicanos Cubanos Hispânicos
18	27195528	Estudo de coorte retrospectiva	Coorte 1: 783 doentes c/ VIH Coorte 2: 480 doentes c/VIH	Ambos	N/A ¹	Branços
19	22394315	Estudo observacional, aberto e com grupos paralelos	30 voluntários (14 eram expressores do CYP3A5)	Ambos (♀ = 46,67%)	20-51	Afro-Americanos Não Afro-Americanos
20	26417955	<i>Guideline</i>	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
21	28790862	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
22	34093191	Estudo de caso-controlo	80 adultos c/ VIH e terapêutica instituída	N/A ¹	>18 anos	Chilenos

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise	Caraterização		
#	PMID			Amostra	Sexo	Idade (anos)
23	30561642	Estudo transversal	203 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 71,4%)	43-57	Caucasianos
24	32011683	Estudo de caso-controlo	93 utentes (57 c/ VIH e 36 s/ VIH)	Ambos (♀ = 72%)	35-64	Caucasianos Africanos
25	27788239	Estudo transversal	135 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 64%)	36-60	Caucasianos Africanos Sul Americanos
26	21217360	Estudo de coorte prospetiva	59 utentes	Ambos (♀ = 86%)	43-52	Italianos
27	20139798	Estudo de caso-controlo	90 controlos 117 casos	Ambos (♀ casos = 79%) (♀ controlos = 77%)	26-64	Caucasianos
28	24997317	Estudo transversal	35 utentes	Ambos (♀ = 65,7%)	36-50	Caucasianos Africanos
29	31124411	Estudo analítico transversal	490 utentes	Ambos (♀ = 50%)	>18 anos	Tailandeses
30	28128422	Estudo de caso-controlo	204 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 26%)	18-50	Branços Afro-descendentes Multirraciais
31	17083032	Estudo de caso-controlo	13 doentes c/ VIH e terapêutica c/ TDF ⁴ 17 doentes c/ VIH e terapêutica s/ TDF ⁴	Ambos (♀ c/ TDF ⁴ = 92%) (♀ s/ TDF ⁴ = 88%)	33-66	Branços Africanos
32	19842939	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
33	22955427	Estudo transversal	190 utentes	N/A ¹	>17	Japoneses
34	25426075	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
35	28462920	Estudo de coorte transversal e prospetiva	91 mulheres c/ VIH	Mulheres	23-65	Afro-americanos
36	29061086	Estudo transversal	342 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 53,2%)	37-53	Tailandeses
37	30767719	Estudo transversal	61 grávidas c/ VIH	Mulheres	17-42	N/A ¹
38	15864119	Estudo de coorte prospetiva	177 doentes receberam EFV ⁵ 59 doentes receberam NVP ⁶	Ambos (♀ = 76%)	37-52	N/A ¹
39	22951632	Estudo transversal	2054 mulheres c/ VIH 569 mulheres s/ VIH	Mulheres	N/A ¹	Hispânicos Africanos Afro-americanos Europeus Asiáticos
40	26247717	Estudo transversal	168 utentes s/ VIH (100 crianças e 68 adultos)	Ambos	N/A ¹	Africanos
41	25391641	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
42	33758532	Estudo de caso-controlo	202 controlos 650 casos	Ambos (♀ = 34,5%)	20-51	Africanos
43	16912957	Estudo de caso-controlo	108 controlos 53 casos	Ambos (♀ casos = 30%) (♀ controlos = 33%)	25-39	Branços Afro-descendentes Mistura racial
44	21860339	Estudo de coorte prospetiva	271 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 61,3%)	20-63	Asiáticos Negros Caucasianos Hispânicos Outros
45	22111602	Estudo transversal	24 utentes (11 adultos e 13 crianças)	Ambos	Adultos: 26-46	Malauianos (africanos)

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
					Crianças: 1-14	
46	23687222	Estudo clínico randomizado	301 grávida c/ VIH	Mulheres	23-30	Afro-descendentes Indianos
47	23774940	Estudo de caso-controlo	78 controlos 27 casos	Mulheres	27-36	Moçambicanos
48	25147095	Estudo de caso-controlo				
		1. Coorte de Investigação	463 controlos (s/ sensibilidade à NVP ⁶) 209 casos (c/ sensibilidade à NVP ⁶)	Ambos (♀ casos = 37%) (♀ controlos = 44%)	27-46	Africanos
2. Coorte de Replicação	29 controlos (s/ sensibilidade à NVP ⁶) 55 casos (c/ sensibilidade à NVP ⁶)	Ambos (♀ casos = 42%) (♀ controlos = 28%)	30-47			
49	25878720	Estudo de coorte prospetiva	66 doentes c/ VIH	Mulheres	32-40	Africanos (Quenianos)
50	26348712	Estudo transversal	118 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 19%)	18-68	Africanos (Zimbábue)
51	28689274	Estudo de caso-controlo	78 controlos 181 casos	N/A ¹	N/A ¹	Moçambicanos
52	30419834	Estudo de coorte prospetiva	362 doentes c/ VIH	Ambos	32-46	Caucasianos (europeus)
53	20017669	Estudo de caso-controlo	78 controlos 78 casos	Mulheres (grávidas)	25-34	Moçambicanos
54	16267764	Estudo exploratório retrospectivo	504 utentes (340 receberam efavirenz, 348 nelfinavir e 184 os dois fármacos)	Ambos	N/A ¹	Branços Negros Hispanicos

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
55	16392089	Subestudo de estudo clínico randomizado e duplamente cego	152 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 82%)	± 37	Afro-americanos Euro-americanos Hispânicos Asiáticos
56	16857630	Relato de caso	1 doente c/ VIH	Homem	37	N/A*
57	18503405	Relato de caso	1 doente c/ VIH	Homem	35	Afro-Americano
58	19238117	Estudo transversal	169 doentes c/ VIH	Ambos	N/A ¹	Caucasianos Africanos Hispânicos Asiáticos
59	20720517	Estudo de coorte prospetiva	32 doentes c/ VIH	N/A ¹	34-54	Branços Africanos
60	20841522	Estudo de coorte prospetiva	20 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 90%)	34-58	Branços Latinos
61	20860463	Estudo transversal	50 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 76%)	N/A ¹	Africanos Caucasianos Asiáticos
62	21862974	Estudo de coorte prospetiva	285 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 28,7%)	28-40	Africanos (Etiópia)
63	21896912	Estudo de coorte prospetiva	128 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 67,18%)	18-77	Caucasianos
64	22471906	Estudo transversal	52 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 46,15%)	18-53	Tailandeses
65	22927450	Estudo transversal	111 doentes c/ VIH	Mulheres	20-60	Branços Hispânicos Afro-americanos Outros
66	23399569	Estudo transversal	100 doentes c/ VIH	Ambos	11-60	Tailandeses

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
				(♀ = 25%)		
67	23640958	Relato de caso	1 doente c/ VIH	Homem	33	Indonésio
68	23859571	Estudo de coorte prospetiva	119 utentes c/ VIH	Ambos (♀ = 68,90%)	18-77	Caucasianos
69	23861838	Estudo de coorte prospetiva	Etiópia: 285 doentes c/ VIH Tanzânia: 209 doentes c/ VIH	Ambos	N/A ¹	Etíopes Tanzanianos
70	24080498	Estudo de coorte retrospectiva	800 doentes c/ VIH	Ambos	17-68	Negros
71	24293076	Estudo transversal	149 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 77,85%)	N/A ¹	Tailandeses
72	24477223	Estudo de coorte prospetiva	100 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 75%)	30-46	Tailandeses
73	24729586	Subestudo de estudo clínico randomizado	84 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 86,9%)	29-47	Branços Afro-descendentes Hispânicos
74	24956253	Estudo de coorte retrospectiva	190 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 77,4%)	40-52	Caucasianos Afro-descendentes Hispânicos/Latinos
75	25611810	Estudo transversal	113 doentes c/ VIH (59 adultos e 54 crianças)	Ambos (♀ crianças = 53,7%) (♀ adultos = 23,7%)	Crianças: 3-15 Adultos: 20-59	Sul-Africanos
76	26044067	Estudo clínico multicêntrico, duplamente cego e controlado por placebo	606 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 68%)	18-69	Caucasianos Africanos Asiáticos Hispânicos
77	26607811	Estudo de custo-efetividade	N/A ¹	Ambos (♀ = 84%)	34-50	N/A ¹

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise	Caraterização		
#	PMID			Amostra	Sexo	Idade (anos)
78	26622191	Estudo clínico randomizado e controlado	24 doentes c/ VIH (12 c/ tratamento guiado e 12 controlos)	Ambos	25-45	Tailandeses
79	26774523	Estudo de coorte retrospectiva	201 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 71,1%)	40-52	Italianos
80	26779253	Estudo transversal	301 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 25%)	22-75	Africanos
81	27509478	Estudo de coorte retrospectiva	563 doentes c/ VIH (464 controlos e 99 casos)	Ambos (♀ = 86%)	29-46	Branco Negro Hispânico Asiático
82	27655857	Estudo transversal	30 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 20%)	50-68	Branco Afro-descendentes
83	27779789	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	N/A ¹	N/A ¹	N/A*	N/A*
84	28145050	Subestudo de estudo clínico randomizado	191 doentes c/ VIH	Ambos (♀ = 87%)	35-51	Caucasiano Africanos Asiático Outro
85	28816644	Estudo de coorte retrospectiva	60 crianças c/ VIH	Ambos	3-16	Sul-Africanos
86	28886044	Estudo de coorte retrospectiva	36 crianças c/ VIH e em ambulatório	Ambos	2-17	Africanos Asiáticos Americo-latinos
87	28931220	Subestudo retrospectivo de estudos clínicos randomizados (<i>retrospective cross-study analysis</i>)	3834 doentes c/ VIH Controlos: 1577 s/ EFV Casos: 2257 c/ EFV	Ambos (♀ = 82%)	30-44	Branco Afro-descendentes Hispanicos Asiáticos Outros

Identificação do Estudo / Publicação		Tipo de Estudo / Publicação	Unidade de Análise			
#	PMID		Amostra	Caraterização		
				Sexo	Idade (anos)	Grupo Populacional
88	29868865	Estudo de caso-controlo	225 doentes c/ VIH (136 controlos e 89 casos)	Ambos (♀ = 48%)	30-52	Todos brasileiros com descendência: Europeia Africana Americana
89	31006110	<i>Guideline</i>	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹	N/A ¹
90	31628422	Subestudo de estudo clínico	47 utentes saudáveis	Ambos (♀ = 49%)	18-55	Caucasianos Americo-latino
91	31636355	Revisão sistemática da literatura	N/A ¹	N/A ¹	N/A*	N/A ¹

¹Not Available ou Not Applicable

²Abacavir

³Hipersensibilidade

⁴Tenofovir

⁵Efavirenz

⁶Nevirapina

Nas tabelas que se seguem encontram-se os biomarcadores que foram descritos nos 91 artigos incluídos na presente RSL e que são referentes ao fármaco antirretroviral que obteve resultados quando aplicada a expressão de pesquisa e após triagem dos registos.

Os biomarcadores cuja coluna não apresenta nenhuma cruz (X) ou ponto (●) foram identificados nas pesquisas dos RCM, embora não se tivessem obtido resultados na pesquisa da literatura na base de dados *PubMed*.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta uma cruz (X) foram identificados quer nas pesquisas dos RCM, quer nos resultados da pesquisa bibliográfica com a expressão do respetivo fármaco e após triagem dos artigos.

Os biomarcadores cuja coluna apresenta um ponto (●) não foram identificados na pesquisa dos RCM, mas foram identificados através da aplicação da expressão de pesquisa na base de dados.

Na Tabela 3.8 apresentam-se os biomarcadores que foram encontrados nos artigos/estudos referentes ao fármaco abacavir, um inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos.

Tabela 3.8. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos incluídos na RSL, parte 1 de 6 (fármaco: abacavir)

Artigos		Medicamento/Biomarcador			
#	PMID	Abacavir (J05AF06)			
		HLA-B	UGT (não especificado)	TNF- α	HCP5
1	15016610	X		•	
2	15247625	X			
3	17317695	X			
4	18184080	X			
5	18256392	X			
6	18303141	X			
7	18332899	X			
8	18444831	X			
9	18855539	X			
10	19207023	X			
11	19351209	X			
12	20534626	X			•
13	21510768	X			•
14	21767530	X			
15	22515676	X			
16	19514905	X			•
17	25286002	X			
18	27195528	X			

Quanto ao abacavir (J05AF06), foram inicialmente identificados no RCM dois possíveis biomarcadores farmacogenômicos: o antígeno leucocitário humano B (HLA-B) e a enzima de fase II glucuronosiltransferase (UGT), ainda que não especificada. Após a realização da RSL, foram acrescentados outros dois possíveis biomarcadores, o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o gene HCP5, ligado ao complexo HLA P5, sendo este um retrovírus endógeno humano.

A UGT (não especificada), apesar de ter sido identificado nos RCMs do abacavir, não foi encontrada em nenhuma das pesquisas efetuadas.

O principal MHC em seres humanos diz respeito ao sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA). Este é controlado por genes localizados no cromossoma 6 e apresenta um papel fundamental a nível do sistema imunológico, codificando moléculas na superfície de células especializadas na apresentação de peptídeos antigénicos ao TCR nas células T. Variações a nível dos genes HLA são importantes no campo da farmacogenómica já que têm sido associadas a reações adversas graves a medicamentos, assim como, a mudanças de respostas terapêuticas em alguns utentes. Além do mais, vários alelos HLA-B ou grupos de alelos foram associados à suscetibilidade ou resistência a doenças específicas (330).

Na Tabela 3.9 estão identificados os biomarcadores encontrados na RSL quanto aos fármacos/associação de fármacos atazanavir, atazanavir e efavirenz, dolutegravir e darunavir.

Tabela 3.9. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos incluídos na RSL, parte 2 de 6 (fármacos: atazanavir, atazanavir e efavirenz, dolutegravir e darunavir)

Artigos		Medicamento/Biomarcador																
#	PMID	Atazanavir (J05AE08)				Atazanavir + Efavirenz (J05AE08 + J05AG03)				Dolutegravir (J05AJ03)					Darunavir (J05AE10)			
		CYP3A	CYP 3A4	CYP 3A5	UGT (1A1)	CYP3A	CYP 3A4	CYP 2B6	UGT 1A1	CYP3A	OCT2	UGT 1A1	BCRP	PRX	CYP 3A4	CYP 3A5	CYP 2D6	gp-P
19	22394315			•														
20	26417955				X													
21	28790862				X													
22	34093191							X	X									
23	30561642										X							
24	32011683											X	•	•				
25	27788239															•		

Relativamente ao atazanavir (J05AE08), a pesquisa por biomarcadores farmacogenómicos nos RCM revelou que o CYP3A, o CYP3A4 e a UGT, mais propriamente a UGT1A1, poderiam ser biomarcadores farmacogenómicos de predição da resposta deste fármaco. Após a aplicação da expressão de pesquisa, foi acrescentado outro possível biomarcador: o CYP3A5.

Contudo, apesar do CYP3A e do CYP3A4 terem sido referidos no RCM do atazanavir, nenhum deles foi identificado nas pesquisas sistemáticas efetuadas na base de dados *PubMed*.

Quanto à associação dos fármacos atazanavir e efavirenz (J05AE08 + J05AG03), a pesquisa nos RCM forneceu quatro possíveis biomarcadores farmacogenómicos: o CYP3A, o CYP3A4, o CYP2B6 e a UGT1A1. No entanto, ao utilizar a expressão de pesquisa referente à associação farmacológica em causa, não foram encontrados outros biomarcadores farmacogenómicos no único estudo que foi incluído na RSL. Este estudo reforçou a possibilidade da UGT1A1 ser um potencial biomarcador farmacogenómico envolvido no comportamento farmacocinético e farmacodinâmico da associação atazanavir/efavirenz, podendo afetar a segurança e/ou efetividade do fármaco.

A respeito do dolutegravir (J05AJ03), foram identificados três possíveis biomarcadores na pesquisa inicial executada no RCM: o CYP3A, o transportador de catiões orgânicos 2 (OCT2) e a UGT1A1. Ao utilizar a expressão de pesquisa referente ao dolutegravir e após triagem dos registos, foram acrescentados mais dois possíveis biomarcadores, o BCRP (*breast cancer resistance protein*) e o PXR (receptor pregnano X).

Contudo, mesmo o CYP3A tendo sido identificado no RCM do dolutegravir, não foram encontrados registos quanto a este na pesquisa bibliográfica.

Por fim, quanto ao darunavir (J05AE10), a pesquisa dos biomarcadores presentes no RCM revelou três possíveis biomarcadores: o CYP3A4, o CYP2D6 e a glicoproteína (gp-P). Na RSL, foi incluído apenas um artigo alusivo ao fármaco em questão, sendo que este refere o CYP3A5 como um possível biomarcador farmacogenómico para monitorização da terapêutica antirretroviral em causa.

Na Tabela 3.10, encontram-se os biomarcadores identificados na RSL referentes ao fármaco maraviroc e à associação terapêutica antirretroviral lopinavir juntamente com ritonavir, tendo sido incluído apenas um artigo, por cada um dos fármacos, no atual trabalho.

Tabela 3.10. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos incluídos na RSL, parte 3 de 6 (fármacos: maraviroc e lopinavir e ritonavir)

Artigos		Medicamento/Biomarcador													
#	PMID	Maraviroc (J05AX09)					Lopinavir + Ritonavir (J05AR10)								
		CYP3A	CYP3A4	CYP3A5	Gp-P	OATP1B1	CYP2C9	CYP2C19	CYP3A	CYP3A4	BCRP	gp-P	OATP1B1	OATP1B3	MRP2
26	21217360					X									
27	20139798								X				X		•

No que diz respeito ao maraviroc (J05AX09), no RCM foram identificados os seguintes possíveis biomarcadores: o CYP3A, o CYP3A4, o CYP3A5, a gp-P e o OATP1B1. A aplicação da expressão de pesquisa acrescentou somente mais um: o OATP1A1.

Apesar de os CYP3A, CYP3A4, CYP3A5 e de a gp-P terem sido mencionados nos RCM, não foram encontrados registos quanto à influência dos seus polimorfismos no comportamento farmacocinético e/ou farmacodinâmico do maraviroc.

Quanto à associação lopinavir juntamente com ritonavir (J05AR10), a pesquisa no RCM mostrou vários possíveis biomarcadores: o CYP2C9, o CYP2C19, o CYP3A, o CYP 3A4, o BCRP, a gp-P, o OATP1B1 e o OATP1B3, apesar de apenas o CYP3A e o OATP1B1 apresentarem registos na pesquisa bibliográfica.

Da aplicação da expressão de pesquisa na *PubMed*, resultou mais um possível biomarcador: o MRP2.

Na Tabela 3.11, apresentam-se os biomarcadores encontrados na RSL referentes aos fármacos atazanavir e ritonavir, zidovudina e tenofovir.

A pesquisa no RCM da associação atazanavir e ritonavir (J05AR23) mostrou a existência de vários possíveis biomarcadores: o CYP1A2, o CYP2C8, o CYP2C9, o CYP2C19, o CYP2D6, o CYP3A4 e a gp-P. Aquando da aplicação da expressão de pesquisa deste fármaco e após triagem dos registos, dois artigos revelaram o CYP3A5, o PXR e o OATP1B1 como outros possíveis biomarcadores, não estando referidos no RCM. Apenas a gp-P foi identificada como eventual biomarcador quer no RCM quer na pesquisa bibliográfica.

Relativamente à zidovudina (J05AF01), o RCM apresentou apenas a tirosina cinase (TK) como possível biomarcador, sendo que esta não foi identificada nos registos incluídos. No único artigo incluído na RSL referente a este fármaco foi encontrado mais um possível biomarcador: o gene que codifica para a enzima trifosfato de inosina pirofosfatase (ITPA).

Quanto ao tenofovir (J05AF07) a pesquisa no RCM não revelou a possibilidade de existência de qualquer biomarcador, sendo a informação farmacogenómica nula neste documento. Assim, todos os eventuais biomarcadores incluídos na RSL foram identificados pela aplicação da expressão aplicada na base de dados *PubMed*: o MRP2, o MRP4, o MRP7, o OAT1, o OAT3, o hOAT1 e o BCRP.

Na Tabela 3.12, apresentam-se os biomarcadores encontrados na RSL referentes à conjugação de tenofovir com emtricitabina e nevirapina com efavirenz e ao fármaco nevirapina.

Tabela 3.12. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos incluídos na RSL, parte 5 de 6 (fármacos: tenofovir e emtricitabina, nevirapina e efavirenz e nevirapina)

Artigos		Medicamento/Biomarcador																			
#	PMID	Tenofovir + Emtricitabina (J05AR03)		Nevirapina + Efavirenz (J05AG01 + J05AG03)						Nevirapina (J05AG01)											
		UGT	MRP2	CYP 2A6	CYP 2B6	CYP 3A	CYP 3A4	UGT 1A1	UGT 2B7	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 3A	CYP 3A4	CYP 3A5	CYP 2C19	CYP 2D6	gp-P	CAR	PXR	GSTM1	GSTT1
37	30767719		X																		
38	15864119				X																
39	22951632				X																
40	26247717				X																
41	25391641			•	X			•													
42	33758532				X																
43	16912957									X	X						•				
44	21860339									X				•							
45	22111602									X			•		•		•	•			
46	23687222									X											
47	23774940									X											
48	25147095									X											
49	25878720									X											
50	26348712								•	X											
51	28689274									X									•		•
52	30419834																•				
53	20017669									X		•					•				

A pesquisa no RCM da associação terapêutica tenofovir e emtricitabina (J05AR03) revelou a existência de dois possíveis biomarcadores, a UGT e o MRP2. Quando se procedeu à aplicação da expressão de pesquisa e tratamento dos registos, apenas o MRP2 apareceu em estudos como sendo um potencial biomarcador.

Quanto à nevirapina em associação com o efavirenz (J05AG01 + J05AG03), a pesquisa no RCM mostrou a presença de quatro possíveis biomarcadores: o CYP2B6, o CYP3A, o CYP 3A4 e a UGT1A1. A posterior pesquisa bibliográfica apresentou outros dois biomarcadores possíveis, o CYP2A6 e a UGT2B7. O CYP2B6 foi o que mostrou resultados na pesquisa do RCM, assim como na pesquisa bibliográfica em artigos extraídos da base de dados *PubMed*.

No que diz respeito à nevirapina (J05AG01), a pesquisa no RCM destacou apenas dois potenciais biomarcadores: o CYP2B6 e o CYP3A. Todos os outros biomarcadores foram identificados nos artigos integrados na RSL: o CYP1A2, o CYP3A4, o CYP3A5, o CYP2C19, o CYP2D6, a gp-P, o CAR, o PXR, o GSTM1 e o GSTT1.

De salientar que este foi o fármaco que, na totalidade dos biomarcadores encontrados quer em RCM quer em pesquisa bibliográfica, apresentou mais resultados.

Na Tabela 3.13, encontram-se os biomarcadores identificados na RSL referentes ao fármaco efavirenz.

Tabela 3.13. Pares medicamento/biomarcador presentes nos artigos incluídos na RSL, parte 6 de 6 (fármaco: efavirenz)

Artigos		Medicamento/Biomarcador											
#	PMID	Efavirenz (J05AG03)											
		CYP 2B6	CYP 2A6	CYP 3A	CYP 3A4	CYP 2C19	UGT 1A1	UGT 2B7	gp- P	MRP 4	BRCP	5- HT2A	CAR
54	16267764	X							•				
55	16392089	X											
56	16857630	X											
57	18503405	X											
58	19238117		•										
59	20720517	X			X				•				
60	20841522	X											
61	20860463	X	•						•				
62	21862974	X											
63	21896912	X	•			•				•			
64	22471906	X											
65	22927450	X											
66	23399569	X											
67	23640958	X	•										
68	23859571	X							•		•	•	
69	23861838	X							•				
70	24080498	X	•										•
71	24293076	X											
72	24477223	X	•										
73	24729586	X	•					•					
74	24956253	X											
75	25611810	X											
76	26044067	X	•		X								
77	26607811	X											
78	26622191	X											
79	26774523	X							•				
80	26779253	X							•				
81	27509478	X	•										
82	27655857	X											
83	27779789	X											
84	28145050	X							•				
85	28816644	X											
86	28886044	X	•										
87	28931220	X	•										
88	29868865	X							•				
89	31006110	X											
90	31628422	X							•				
91	31636355	X											

No que respeita ao efavirenz (J05AG03), foram inicialmente identificados no RCM quatro possíveis biomarcadores farmacogenómicos: o CYP2B6, o CYP3A, o CYP3A4 e a UGT1A1. Após a realização da RSL, foram acrescentados outros possíveis biomarcadores: o CYP2A6, o CYP 2C19, a UGT2B7, a gp-P, o MRP4, o BCRP, o 5-HT2A, o CAR e o PXR.

O CYP2B6 foi o biomarcador que foi identificado quer no RCM quer na literatura e que apareceu em quase todos os registos do efavirenz ($n=36$). Por outro lado, o CYP3A e o UGT1A1 foram identificados e encontrados apenas no RCM, não existindo informação sobre os mesmos em estudos inseridos na RSL.

Por fim, salientar que o efavirenz, juntamente com o abacavir e a nevirapina, são os fármacos antirretrovirais que apresentam mais estudos na área da farmacogenómica e mais evidência publicada quanto a possíveis biomarcadores.

Na Tabela 3.14 estão apresentados os *outcomes* que a utilização destes biomarcadores pode prever, baseados tanto na RSL como na pesquisa nos RCM. Os *outcomes* não aplicáveis referem-se a pares fármaco/biomarcador que não apresentaram resultados na pesquisa bibliográfica, não podendo ser comparados à pesquisa nos RCM. Os *outcomes* cuja informação não está disponível referem-se a biomarcadores cuja influência não foi estudada ou comprovada.

Tabela 3.14. Número de artigos encontrados correspondentes a cada par fármaco/biomarcador e os seus *outcomes*

Pares fármaco/biomarcador		Nº de Artigos	Outcomes
Abacavir (J05AF06)	HLA-B	18	Efeitos indesejáveis
	UGT (não especificado)	0	Não aplicável
	TNF- α	1	Efeitos indesejáveis
	HCP5	3	Não aplicável
Atazanavir (J05AE08)	CYP3A	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP3A5	1	Alterações farmacocinéticas
	UGT1A1	2	Efeitos indesejáveis
Atazanavir + Efavirenz (J05AE08 + J05AG03)	CYP3A	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP2B6	1	Efeitos indesejáveis
	UGT1A1	1	Efeitos indesejáveis
Dolutegravir (J05AJ03)	CYP3A	0	Não aplicável
	OCT2	1	Efeitos indesejáveis
	UGT1A1	1	Alterações farmacocinéticas
	BCRP	1	Alterações farmacocinéticas
	PRX	1	Alterações farmacocinéticas
	CYP3A4	0	Não aplicável

Pares fármaco/biomarcador		Nº de Artigos	Outcomes
Darunavir (J05AE10)	CYP3A5	1	Interações
	CYP2D6	0	Não aplicável
	gp-P	0	Não aplicável
Maraviroc (J05AX09)	CYP3A	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP3A5	0	Não aplicável
	gp-P	0	Não aplicável
	OATP1B1	1	Alterações farmacocinéticas
Lopinavir + Ritonavir (J05AR10)	CYP2C9	0	Não aplicável
	CYP2C19	0	Não aplicável
	CYP3A	1	Alterações farmacocinéticas
	CYP3A4	0	Não aplicável
	BCRP	0	Não aplicável
	gp-P	0	Não aplicável
	OATP 1B1	1	Alterações farmacocinéticas
	OATP 1B3	0	Não aplicável
Atazanavir + Ritonavir (J05AR23)	MRP2	1	Alterações farmacocinéticas
	CYP1A2	0	Não aplicável
	CYP2C8	0	Não aplicável
	CYP2C9	0	Não aplicável
	CYP2C19	0	Não aplicável
	CYP2D6	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	CYP3A5	1	Alterações farmacocinéticas Toxicidade
	PXR	1	Alterações farmacocinéticas
	OATP1B1	2	Alterações farmacocinéticas
gp-P	1	Alterações farmacocinéticas	
Zidovudina (J05AF01)	TK	0	Não aplicável
	ITPA	1	Efeitos Indesejáveis
Tenofovir (J05AF07)	MRP2	5	Efeitos indesejáveis
	MRP4	3	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	MRP7	1	Efeitos indesejáveis
	OAT1	1	Inconclusivo
	OAT3	1	Inconclusivo
	hOAT1	1	Inconclusivo
	BCRP	1	Efeitos indesejáveis
Tenofovir + Emtricitabina (J05AR03)	UGT	0	Não aplicável
	MRP2	1	Alterações farmacocinéticas Efetividade
	CYP2A6	1	Alterações farmacocinéticas

Pares fármaco/biomarcador		Nº de Artigos	Outcomes
Nevirapina + Efavirenz (J05AG01 + J05AG03)	CYP2B6	5	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	CYP3A	0	Não aplicável
	CYP3A4	0	Não aplicável
	UGT1A1	0	Não aplicável
	UGT2B7	1	Alterações farmacocinéticas
Nevirapina (J05AG01)	CYP1A2	1	Falta de eficácia
	CYP2B6	10	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	CYP3A	1	Não aplicável
	CYP3A4	1	Inconclusivo
	CYP3A5	1	Alterações farmacocinéticas
	CYP2C19	1	Alterações farmacocinéticas Toxicidade
	CYP2D6	1	Alterações farmacocinéticas Toxicidade
	gp-P	3	Efeitos indesejáveis
	CAR	1	Alterações farmacocinéticas
	PXR	1	Alterações farmacocinéticas
	GSTM1	1	Efeitos indesejáveis
	GSTT1	1	Efeitos indesejáveis
Efavirenz (J05AG03)	CYP2B6	36	Efeitos indesejáveis Toxicidade
	CYP2A6	11	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	CYP3A	0	Não aplicável
	CYP3A4	2	Inconclusivo
	CYP2C19	1	Inconclusivo
	UGT1A1	0	Não aplicável
	UGT2B7	1	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	gp-P	10	Alterações farmacocinéticas Efeitos indesejáveis
	MRP4	1	Inconclusivo
	BRCP	1	Inconclusivo
	5-HT2A	1	Efeitos indesejáveis
	CAR	1	Toxicidade

Através da análise da Tabela 3.14, conclui-se que os *outcomes* derivados da utilização dos biomarcadores acima mencionados são, na sua maioria, efeitos indesejáveis ou alterações a nível da farmacocinética, sobretudo na efetividade. Os biomarcadores mais identificados – o CYP2B6 e o HLA-B – previam, na maioria das vezes, efeitos indesejáveis ou alterações a nível da farmacocinética.

Na Tabela 3.15 pode observar-se a classificação da evidência e dos graus de recomendação de cada um dos estudos incluídos na RSL, de acordo com a evidência da OCEBM (239). Pode verificar-se que a maioria são estudos transversais, de coorte ou de caso-controlo. No entanto, é possível observar-se uma percentagem significativa de estudos, ou subestudos, clínicos, com maior nível de evidência, desenvolvidos sobretudo a nível hospitalar.

De sublinhar ainda, a presença de duas *guidelines* que, embora efetuem uma abordagem global da informação, têm por base revisões sistemáticas da literatura, o que lhes confere uma evidência superior às orientações resultantes da opinião de especialistas.

De forma geral, pode considerar-se a obtenção de um conjunto de estudos com níveis de evidência satisfatórios, os quais permitem consequentemente gerar algumas recomendações.

Tabela 3.15. Classificação dos níveis de evidência e graus de recomendação dos estudos identificados na RSL

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
1	15016610	Abacavir	HLA-B TNF- α	Estudo de caso-controlo	3B	B
2	15247625	Abacavir	HLA-B	Estudo de caso-controlo	3B	B
3	17317695	Abacavir	HLA-B	Revisão geral da literatura (<i>overview – leading paper</i>)	4	C
4	18184080	Abacavir	HLA-B	Estudo de caso-controlo	3B	B
5	18256392	Abacavir	HLA-B	Estudo observacional duplamente cego, randomizado e prospetivo	2C	B
6	18303141	Abacavir	HLA-B	Revisão descritiva da literatura (<i>overview</i>)	4	C
7	18332899	Abacavir	HLA-B	Revisão de âmbito (<i>scoping review</i>)	4	C
8	18444831	Abacavir	HLA-B	Estudo de caso-controlo	3B	B
9	18855539	Abacavir	HLA-B	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
10	19207023	Abacavir	HLA-B	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
11	19351209	Abacavir	HLA-B	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
12	20534626	Abacavir	HLA-B HCP5	Estudo observacional prospetivo	2C	B
13	21510768	Abacavir	HLA-B HCP5	Estudo transversal	4	C

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
14	21767530	Abacavir	HLA-B	Estudo de caso-controlo	3B	B
15	22515676	Abacavir	HLA-B	Estudo clínico não randomizado	4	C
16	19514905	Abacavir	HLA-B HCP5	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
17	25286002	Abacavir	HLA-B	Estudo transversal	4	C
18	27195528	Abacavir	HLA-B	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
19	22394315	Atazanavir	CYP3A5 gp-P CYP3A4 PXR OATP1B1	Estudo observacional, aberto e com grupos paralelos	2C	B
20	26417955	Atazanavir	UGT1A1	<i>Guideline</i>	5	D
21	28790862	Atazanavir	UGT1A1	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
22	34093191	Atazanavir + Efavirenz	UGT1A1 CYP2B6	Estudo de caso-controlo	3B	B
23	30561642	Dolutegravir	OCT2	Estudo transversal	4	C
24	32011683	Dolutegravir	UGT1A1 BCRP PXR	Estudo de caso-controlo	3B	B
25	27788239	Darunavir	CYP3A5	Estudo transversal	4	C
26	21217360	Maraviroc	OATP1A1 OATP1B1	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
27	20139798	Lopinavir e Ritonavir	OATP1B1 CYP3A MRP2	Estudo de caso-controlo	3B	B
28	24997317	Atazanavir e Ritonavir	OATP1B1 gp-P PXR	Estudo transversal	4	C
29	31124411	Atazanavir e Ritonavir	CYP3A5 OATP1B1	Estudo analítico transversal	4	C
30	28128422	Zidovudina	ITPA	Estudo de caso-controlo	3B	B
31	17083032	Tenofovir	MRP2	Estudo de caso-controlo	3B	B
32	19842939	Tenofovir	hOAT1 MRP2	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
			MRP4			
33	22955427	Tenofovir	MRP2	Estudo transversal	4	C
34	25426075	Tenofovir	OAT1	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
			OAT3			
			MRP2			
			MRP4			
			MRP7			
35	28462920	Tenofovir	BCRP	Estudo de coorte transversal e prospetiva	2B	B
36	29061086	Tenofovir	MRP2	Estudo transversal	4	C
			MRP4			
37	30767719	Tenofovir e Emtricitabina	MRP2	Estudo transversal	4	C
38	15864119	Nevirapina e Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
39	22951632	Nevirapina e Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
40	26247717	Nevirapina e Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
41	25391641	Nevirapina e Efavirenz	CYP2B6	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
			CYP2A6			
			UGT2B7			
42	33758532	Nevirapina e Efavirenz	CYP2B6	Estudo de caso-controllo	3B	B
43	16912957	Nevirapina	gp-P	Estudo de caso-controllo	3B	B
			CYP2B6			
			CYP3A			
44	21860339	Nevirapina	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
			CYP2C19			
45	22111602	Nevirapina	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
			CYP3A5			
			CYP2D6			
			CAR			
			PXR			
46	23687222	Nevirapina	CYP2B6	Estudo clínico randomizado	1B	A
47	23774940	Nevirapina	CYP2B6	Estudo de caso-controllo	3B	B
48	25147095	Nevirapina	CYP2B6	Estudo de caso-controllo	3B	B
49	25878720	Nevirapina	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
50	26348712	Nevirapina	CYP2B6 CYP1A2	Estudo transversal	4	c
51	28689274	Nevirapina	GSTM1 GSTT1 CYP2B6	Estudo de caso- controlo	3B	B
52	30419834	Nevirapina	gp-P	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
53	20017669	Nevirapina	gp-P CYP2B6 CYP3A4	Estudo de caso- controlo	3B	B
54	16267764	Efavirenz	CYP2B6 gp-P	Estudo exploratório retrospectivo	4	C
55	16392089	Efavirenz	CYP2B6	Subestudo de estudo clínico randomizado e duplamente cego	1B	A
56	16857630	Efavirenz	CYP2B6	Relato de caso	4	C
57	18503405	Efavirenz	CYP2B6	Relato de caso	4	C
58	19238117	Efavirenz	CYP2A6	Estudo transversal	4	C
59	20720517	Efavirenz	CYP2B6 CYP3A4 gp-P	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
60	20841522	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
61	20860463	Efavirenz	CYP2B6 gp-P CYP2A6	Estudo transversal	4	C
62	21862974	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
63	21896912	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6 CYP2C19 MRP4	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
64	22471906	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
65	22927450	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
66	23399569	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
67	23640958	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6	Relato de caso	4	C
68	23859571	Efavirenz	CYP2B6 gp-P BCRP 5-HT2A	Estudo de coorte prospetiva	2B	B
69	23861838	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte prospetiva	2B	B

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
			gp-P			
70	24080498	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6 CAR	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
71	24293076	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
72	24477223	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6	Estudo de coorte prospectiva	2B	B
73	24729586	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6 UGT2B7	Subestudo de estudo clínico randomizado	1B	A
74	24956253	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
75	25611810	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
76	26044067	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6 CYP3A4 PXR	Estudo clínico multicêntrico, duplamente cego e controlado por placebo	1B	A
77	26607811	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de custo-efetividade	N/A ¹	N/A ¹
78	26622191	Efavirenz	CYP2B6	Estudo clínico randomizado e controlado	1B	A
79	26774523	Efavirenz	CYP2B6 gp-P	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
80	26779253	Efavirenz	CYP2B6 PXR gp-P	Estudo transversal	4	C
81	27509478	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
82	27655857	Efavirenz	CYP2B6	Estudo transversal	4	C
83	27779789	Efavirenz	CYP2B6	Revisão geral da literatura (<i>overview</i>)	4	C
84	28145050	Efavirenz	CYP2B6 gp-P	Subestudo de estudo clínico randomizado	1B	A
85	28816644	Efavirenz	CYP2B6	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
86	28886044	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6	Estudo de coorte retrospectiva	2B	B
87	28931220	Efavirenz	CYP2B6 CYP2A6	Subestudo retrospectivo de estudos clínicos randomizados	1B	A

#	PMID	Fármaco	Biomarcador	Tipo de Estudo	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
				<i>(retrospective cross-study analysis)</i>		
88	29868865	Efavirenz	CYP2B6 gp-P	Estudo de caso-controlo	3B	B
89	31006110	Efavirenz	CYP2B6	<i>Guideline</i>	5	D
90	31628422	Efavirenz	CYP2B6 gp-P	Subestudo de estudo clínico	1B	A
91	31636355	Efavirenz	CYP2B6	Revisão sistemática da literatura	2A	B

¹Not Available ou Not Applicable

3.5. Discussão

Nesta secção serão abordados e analisados, mais aprofundadamente, os dados dos biomarcadores encontrados nos RCM dos antirretrovirais direcionados para o tratamento do VIH/SIDA com AIM em Portugal, tendo por base a informação disponível no site do *Infomed*, e os resultados encontrados na RSL, apresentados anteriormente. Além disso, serão ainda mencionados alguns fármacos cujos biomarcadores não foram identificados na pesquisa nos RCM consultados, mas que foram amplamente identificados nos artigos encontrados através da RSL, de que é exemplo o tenofovir. Os fármacos serão divididos de acordo com o subgrupo farmacoterapêutico (Tabela 1.3).

3.5.1. Inibidores da Transcriptase Reversa - Análogos dos Nucleósidos

3.5.1.1. Abacavir

Vários relatos demonstram que cerca de 5 a 8% dos utentes com VIH tratados com abacavir desenvolvem uma reação de hipersensibilidade, geralmente nas primeiras 6 semanas, sendo que se acredita que esta está, muito possivelmente, relacionada com uma resposta imune retardada com envolvimento celular, em vez de uma hipersensibilidade imediata (255). Este problema foi reconhecido na fase de desenvolvimento do fármaco. Logo desde o início, foi estabelecido que a reação aumenta, em termos de gravidade e rapidez, após reexposição ao fármaco, estando assim completamente contraindicada uma segunda exposição ao abacavir, por sugestão da reação de hipersensibilidade ter como base uma resposta e causa imunológica, podendo apresentar um elevado risco de morte (254).

De sublinhar que os critérios de diagnóstico clínico para hipersensibilidade ao abacavir requerem, pelo menos, dois dos seguintes sintomas: febre, erupção cutânea, náusea, vômitos, cefaleias, sintomas respiratórios e gastrointestinais, letargia, mialgia ou artralgia, ocorrendo menos de seis semanas após a exposição e dentro das 72 horas após a eliminação do fármaco do regime terapêutico antirretroviral. Por outro lado, a hipersensibilidade ao abacavir é caracterizada por uma ausência de eosinofilia (<10%) e alterações da função hepática (<20%) (254).

- **Antigénio Leucocitário Humano B (HLA-B)**

O alelo HLA-B*57:01 é um marcador farmacogenético bem conhecido e de baixo custo para a determinação de reação de hipersensibilidade cutânea ao abacavir. Tal como acontece com outros alelos HLA, há uma ampla variação na sua frequência entre as populações, tendo sido o HLA-B*57:01 considerado altamente frequente entre os doentes que desenvolveram hipersensibilidade ao abacavir (255).

Estudos clínicos de maiores dimensões confirmaram a força desta associação e a utilidade da genotipagem prospetiva para HLA-B*57:01 na redução ou abolição da prevalência de eventos adversos causados pelo tratamento com abacavir, tanto na população caucasiana quanto na afro-americana (255).

Em 2002, uma forte associação preditiva entre a presença do alelo HLA-B*5701 e as reações de hipersensibilidade ao abacavir foi descrita por dois grupos de investigação independentes. Outros estudos de grupos étnicos caucasianos e hispânicos confirmaram a força desta associação, o que foi suficiente para estratificar o risco individual previsto de hipersensibilidade ao abacavir em grupos de baixo risco (<5%) e alto risco (> 50%) de acordo com a presença ou ausência do HLA-B*5701 (254).

A fim de abordar algumas destas importantes questões, em meados de 2006, surgiu o primeiro estudo clínico randomizado e duplamente cego de um teste farmacogenético em grande escala, com o objetivo de avaliar a utilidade clínica da triagem do alelo HLA-B*5701 na incidência de hipersensibilidade ao abacavir. Foi, então, implementado o *Prospective Randomized Evaluation of ADN Screening in a Clinical Trial*, também conhecido por estudo *PREDICT*, envolvendo 1956 participantes, sobretudo caucasianos (85%), que nunca tomaram abacavir de 265 centros em 19 países diferentes (175,245).

Os doentes foram, inicialmente, divididos em dois grupos, de forma randomizada: o grupo prospetivo de triagem farmacogenómica ($n = 980$), em que os indivíduos HLA-B*5701-positivos não receberam abacavir e foram excluídos do estudo; e o grupo com o tratamento padrão, onde não existia testagem genética aquando da administração do fármaco ($n = 976$). Todos os doentes incluídos no estudo foram tratados com um regime terapêutico abrangendo o abacavir por seis semanas, onde nem os médicos nem os utentes sabiam a atribuição do grupo de estudo (duplo-cego), tendo sido monitorizados para os sintomas de reação de hipersensibilidade ao fármaco em investigação (175,245).

No geral, a prevalência de transporte do alelo HLA-B*5701, em cada grupo do estudo, foi de 5,6%. De acordo com as expectativas iniciais, o teste de HLA-B*5701 foi associado a uma redução significativa na incidência de hipersensibilidade clínica ao abacavir: de 7,8% registado no grupo com tratamento

padrão passando para 3,4% no grupo previamente testado. Mais surpreendente foi a incidência das reações observadas entre os dois grupos: documentaram-se vinte e três casos de hipersensibilidade ao abacavir imunologicamente confirmados (2,7%) no grupo com o tratamento padrão em comparação com zero casos de hipersensibilidade ao abacavir imunologicamente confirmados (0%) no grupo onde se efetuou o teste de forma prospetiva (175,245).

Desta forma, o estudo *PREDICT* demonstrou o valor clínico da triagem prospetiva do HLA-B*5701 para identificar doentes em risco de reação de hipersensibilidade associada ao abacavir. Verificou-se, entre aqueles com resultado negativo para o HLA-B * 5701 que, raramente, desenvolvem hipersensibilidade ao abacavir imunologicamente confirmada e que aproximadamente 50% dos utentes positivos para o HLA-B*5701, desenvolvem a dita reação indesejada e perigosa, quando recebem abacavir. Portanto, indivíduos HLA-B*5701-positivos não devem receber abacavir. Contudo, quando o teste genómico ao HLA-B*57:01 dá negativo para determinado doente é fundamental continuar a existir um acompanhamento cuidadoso, uma vez que formas clinicamente não diagnosticadas de hipersensibilidade ao fármaco, apesar de raras, podem ocorrer devido à presença simultânea de outros fatores que possam estar ainda por estudar (175).

Em conclusão, o estudo *PREDICT* demonstrou que a triagem do HLA-B*5701 exclui efetivamente a reação de hipersensibilidade ao abacavir, confirmada imunologicamente numa grande coorte multinacional. No entanto, reconhecendo que os participantes deste estudo eram predominantemente de origem europeia, um segundo estudo foi desenhado para explorar a influência potencial da origem racial nesta estratégia de triagem farmacogenética (175).

O *Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation* (SHAPE), utilizou um modelo de caso-controlo para avaliar a sensibilidade e especificidade do alelo HLA-B*5701 como um marcador de hipersensibilidade ao abacavir em populações negras e brancas nos EUA, abordando esta questão de forma mais generalizada a várias étnicas (245,246).

Este estudo envolveu a identificação retrospectiva de casos clinicamente suspeitos entre utentes brancos ($n = 130$) e utentes negros ($n = 69$), com subsequente avaliação pelo teste de HLA-B*5701. Este processo revelou 42 casos imunologicamente confirmados entre os indivíduos brancos (32%), comparativamente com cinco casos dentro do grupo de doentes negros (7%). Destes quarenta e sete casos confirmados pelo uso do *patch-test*, 100% detinham o alelo HLA-B*5701 (246).

O rastreio do HLA-B*5701, antes de considerar o tratamento com abacavir, é agora recomendado nas normas nacionais e internacionais de tratamento do VIH. São, também, fornecidas informações importantes sobre a utilidade da testagem e a importância de registar e manter esse resultado no processo clínico do doente (254).

Arrieta-Bolaños *et al.* (2014) estudaram a prevalência do alelo HLA-B*57:01 numa população da Costa Rica, chegando à conclusão de que este alelo é muito comum nos doentes com essa origem. Quando comparado com populações que compartilham origens comuns, a Costa Rica mostra uma frequência só superada pelos cubanos caucasianos, enquanto duplica entre mexicanos e hispânicos norte-americanos. Esta descoberta ressalta a importância de não estender as descobertas genéticas anteriores a populações relacionadas, mas não necessariamente semelhantes, especialmente em regiões geneticamente diversas, como é o caso da América Latina. Dada a elevada e relevante frequência deste alelo na população estudada é provável que os portadores corram o risco de sofrer reações de hipersensibilidade mediadas pelo abacavir. Pesquisas semelhantes em diferentes grupos populacionais têm alcançado as mesmas conclusões (255).

A utilização de testes prospectivos de identificação do alelo HLA-B*5701, com o objetivo de evitar reações graves de hipersensibilidade ao tratamento com abacavir, é atualmente uma prática padrão implementada a nível mundial (254).

- **Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α)**

O TNF- α , secretado principalmente por macrófagos, refere-se a um grupo de citocinas com capacidade de provocar a apoptose de células tumorais e que possuem uma vasta gama de ações pró-inflamatórias. O funcionamento deficitário desta citocina pode causar inflamações, doenças autoimunes, choque séptico e aumentar a possibilidade de aparecimento e desenvolvimento de tumores. O TNF- α , juntamente com componentes do sistema complemento, linfotóxina alfa, linfotóxina beta e três proteínas de choque térmico, representam moléculas importantes no processo inflamatório, as quais são codificadas pela região MHC classe III do genoma (240).

Hughes *et al.* (2004) abordam a possibilidade do TNF- α estar relacionado com a ocorrência de efeitos adversos observados em doentes com abacavir instituído no seu regime terapêutico antirretroviral, no entanto, os dados são bastante inconclusivos. Importa referir que para além deste estudo, durante todo o processo de pesquisa desta dissertação, não foi encontrado mais nenhum registo que abordasse esta possibilidade, o que leva a crer que a hipótese levantada por estes autores não foi posteriormente desenvolvida. Este estudo refere apenas que no conjunto de amostras avaliadas no seu estudo, embora o HLA-B57 não esteja associado à hipersensibilidade em negros, uma associação significativa foi demonstrada para o TNF- α -308A (rs1800629) (240).

- **HCP5**

Outro marcador genético proposto como substituto do alelo HLA-B*5701 é um polimorfismo localizado no gene P5 do complexo HLA: variante HCP5, também conhecida por rs2395029. Este

polimorfismo foi originalmente encontrado em alto desequilíbrio de ligação (*linkage disequilibrium*) com HLA-B*5701 (250).

Devido à complexidade dos métodos padrão usados para genotipagem do HLA, outros testes mais simples estão cada vez mais a ser procurados. Contudo, até ao momento, poucos estudos exploraram o potencial do teste do HCP5 para prever a hipersensibilidade ao abacavir. Rodríguez-Nóvoa *et al.* (2010) examinaram a correlação entre o HLA-B*5701 e o polimorfismo HCP5 rs2395029 (335 T>G) numa população VIH-positiva ($n = 245$). Nesta investigação não foi identificado nenhum doente caucasiano, simultaneamente, negativo para o HCP5 e positivo para HLA-B*5701, o que é benéfico dado que a presença desta discordância poderia resultar em alto risco de desenvolvimento de hipersensibilidade ao abacavir, indicando que o HCP5 não seria um bom indicador a ser utilizado aquando dos testes farmacogenómicos (250).

A única discordância encontrada, ou seja, HCP5 positivo e HLA-B*5701 negativo, diz respeito a um utente de origem africana e portador, também do alelo HLA-B*58, que está intimamente relacionado com o alelo *5701. A prevalência do alelo *5701 é menor em africanos do que em caucasianos, mas os africanos portadores do HLA-B*5701 têm o mesmo risco de desenvolver hipersensibilidade ao abacavir que os caucasianos, sendo de esperar que o indivíduo africano apresentasse reação. Curiosamente, foi observado exatamente o oposto: o indivíduo tolerou bem a terapêutica com abacavir (250).

Desta forma, os autores concluíram que o uso do teste HCP5 rs2395029 pode ser tão útil quanto a genotipagem do HLA-B*5701 para prevenir a reação de hipersensibilidade ao abacavir, já que a testagem pelo teste HCP5 mostrou uma boa correlação com a testagem do HLA-B*5701, pelo menos em utentes caucasianos. Assim, e visto que o teste HCP5 é mais barato, menos demorado e mais fácil de realizar do que a genotipagem do HLA, este pode constituir uma boa alternativa, substituindo com segurança o anterior (250).

Sanchez-Giron *et al.* (2011) referem que os mestiços mexicanos têm uma frequência menor de HLA-B*5701 em comparação com os 5–8% relatados em caucasianos, mas uma frequência mais alta do que os 0% relatados na China, Japão e Coreia, que provavelmente está relacionado com os ancestrais caucasianos e americanos. Para além disso, no estudo elaborado por esta equipa confirmou-se um *linkage disequilibrium* entre o HLA-B*5701 e o alelo G do HCP5 para o polimorfismo rs2395029, na população estudada (251).

- **Testes Farmacogenómicos Alternativos**

Giorgini *et al.* (2011) desenvolveu um estudo que discute e aborda as questões do teste de contacto, também conhecido por *patch test*, associado à triagem da farmacogenética à luz do desenvolvimento de reações de hipersensibilidade ao abacavir. O uso deste método é um procedimento barato, seguro e sensível que pode ajudar a atribuir uma reação adversa a um determinado medicamento (253).

Durante todo o processo de investigação utilizando o teste epicutâneo, ou seja, a aplicação de concentrações de 1 e 10% de abacavir na pele, não foi observado nenhum sinal ou sintoma sistémico relacionado com reações cutâneas ao teste de contacto. Para além do mais, este método de testagem demonstrou ser igualmente útil em doentes negros e brancos (253,254).

O autor realça que o teste de contacto, para além de diminuir o problema associado aos falsos positivos durante o diagnóstico clínico, também pode ajudar a apaziguar a morbi-mortalidade associada à reintrodução da dose completa de abacavir em doentes após suspeita de hipersensibilidade. Neste sentido, Giorgini *et al.* (2011) concluíram que o teste de contacto é um método seguro e sensível que pode ser usado para confirmar ou excluir qualquer correlação entre o abacavir e as reações de hipersensibilidade cutâneas em doentes que foram previamente tratados com o fármaco em questão (253).

Os leucócitos sanguíneos são a fonte tradicional de extração de ADN para testes moleculares, mas o processo de colheita e o manuseamento das amostras infecciosas requerem precauções, sendo que podem facilmente colocar em perigo o operador que tem contacto com as mesmas. As amostras bucais e os *kits* de auto colheita de saliva são métodos menos invasivos e mais seguros para extrair ADN, porém é necessário estudos que validem a genotipagem do HLA usando este tipo de método (252).

O uso de saliva e esfregaços bucais, como uma fonte alternativa de ADN genómico humano, para a genotipagem do HLA-B*57:01, foi explorado por Badulli *et al.* (2011) de modo a melhorar a segurança nos laboratórios de imunogenética ao lidar com amostras infetadas de doentes com VIH. Nesta pesquisa observou-se que o ADN extraído de células epiteliais bucais é adequado, facilmente manuseado e confiável para a genotipagem do alelo HLA-B*57:01. Desta forma, face aos resultados apresentados, a força de recomendação do uso deste procedimento em laboratórios para minimizar os perigos relacionados com o manuseamento e tratamento das amostras infecciosas, bem como diminuir o risco de exposição ao sangue infetado e, em consequência, a potencial transmissão do vírus aos profissionais de saúde, é bastante forte (252).

Por fim, sublinha-se que os custos deste procedimento, por cada amostra analisada, são baixos. Trata-se de um método indolor e não invasivo, a recuperação do ADN é de alta qualidade e quantidade,

sendo ainda compatível com plataformas de extração automatizadas. Assim, é concluído por Badulli *et al.* (2011) que o ADN de células epiteliais bucais é uma fonte alternativa e ideal para a testagem do HLA em populações vulneráveis, como crianças, idosos ou utentes leucopénicos, para evitar o aparecimento de anemias induzidas por várias punções venosas (252).

3.5.1.2. Zidovudina

- **Inosina Trifosfato Pirofosfatase (ITPA)**

A zidovudina causa frequentemente, efeitos adversos, como febre e alterações gastrointestinais. Um estudo efetuado no Brasil, com 204 indivíduos, pretendeu estudar o potencial impacto de variantes do gene da ITPA na incidência de eventos adversos durante a terapêutica antirretroviral com este fármaco. Foi estudado o polimorfismo rs1127354 no gene ITPA (268). A enzima ITPA hidrolisa os nucleótidos de purina não canónicos trifosfato de inosina (ITP), ou seja, o trifosfato de desoxinosina (dITP), assim como o 2'-desoxi-N-6-hidroxilaminopurina trifosfato (dHATP) e xantosina 5'-trifosfato (XTP) nos seus respetivos derivados monofosfato, não fazendo distinção entre as forma desoxi e ribose (331). Esta reação está relacionada com a proteção da integridade do genoma, já que a incorporação de inosina durante a síntese de ácido nucleico pode levar há ocorrência de erros (268).

Segundo Maeda *et al.* (2005), a variante mais comum no gene ITPA é o SNP identificado como rs1127354 (94 C>A, Pro32Thr), sendo conhecido por suprimir a função da enzima ITPA. Este SNP em heterozigotas foi associado a uma redução de aproximadamente 25%, na atividade da enzimática, enquanto nenhuma atividade foi detetada em indivíduos homozigotas para a variante (AA) (268).

No Brasil, foi observada uma maior frequência de genótipos variantes ITPA em doentes com relatos de febre após o tratamento com zidovudina. Neste sentido, os resultados levaram à formulação de um modelo explicativo do mecanismo pelo qual os polimorfismos na ITPA levam à ocorrência de efeitos adversos durante a terapêutica com zidovudina. Resumidamente, o uso deste fármaco leva indiretamente ao aumento dos níveis de trifosfato de inosina (ITP) por consequência do aumento de monofosfato de inosina (IMP) e difosfato de inosina (IDP), funcionando a zidovudina de forma semelhante a um antimetabolito. Dado que a variante rs1127354 leva à diminuição da atividade de ITPA, não há possibilidade de ocorrer a conversão de ITP em IMP, levando há acumulação de ITP que, por sua vez, origina citotoxicidade, que se manifesta por neutropenia e febre (268).

3.5.1.3. Tenofovir

Uma das principais preocupações no uso de tenofovir é o risco de declínio da função renal ao longo do tempo. Os estudos mais recentes sugerem que a variabilidade na farmacocinética do tenofovir pode

explicar, pelo menos parcialmente, o risco de diminuição da atividade dos rins. Vários casos de nefrotoxicidade induzida por tenofovir, como tubulopatia proximal renal, diabetes insípido nefrogénico e insuficiência renal aguda, têm sido documentados nos últimos tempos em doentes com terapêutica com tenofovir instituída (272).

- **Proteína associada à resistência de múltiplos fármacos 2 (MRP2; ou ABCC2)**

O MRP2 é uma proteína glicosilada, sendo o seu gene, o ABCC2, composto por 32 exões. Mutações a nível do ABCC2 são responsáveis pela desenvolvimento da Síndrome de *Dubin-Johnson*, que é caracterizada por um defeito na excreção biliar de resíduos de bilirrubina (272).

Assim, é provável que as variantes genéticas no ABCC2 possam estar associadas a alterações funcionais da enzima MRP2 e, conseqüentemente, possam ser responsáveis pelas diferenças interindividuais observadas na disposição dos medicamentos substratos do transportador em causa. Para complementar, percebeu-se que as variantes genéticas do ABCC2 estão associadas a cardiotoxicidade e nefrotoxicidade induzidas por fármacos (272).

Izzedine *et al.* (2006) investigou quatro SNPs no ABCC2: 24 C>T, 1249 G>A, 3563 T>A e 3972 C>T e, ao que parece, o haplótipo CGAC apresenta um efeito protetor, porque foi encontrado em 20,2% dos indivíduos controlo e em nenhum dos casos do estudo. A inibição de MRP2 (com probenecida) ou a ausência total de MRP2 (pelo uso de ratos com deficiência de MRP2) reduziu significativamente a eliminação hepatobiliar de tenofovir e levou ao aumento da sua concentração sistémica (272).

Assim, segundo as investigações de Izzedine *et al.* (2006), o MRP2 parece ter um efeito modulador na disposição de tenofovir e, por conclusão, os haplótipos ABCC2 estudados estão associados a tubulopatia proximal renal induzida por tenofovir em utentes infetados com VIH-1 (272).

Mais tarde, trabalhos de Nishijima *et al.* (2012) acerca do gene ABCC2, demonstraram que o genótipo CC na posição -24 (polimorfismo -24 C>T) e o genótipo AA na posição 1249 (polimorfismo 1249 G>A), do gene ABCC2, estão associados à disfunção tubular renal induzida por tenofovir em doentes japoneses com infeção por VIH-1. De ressaltar que o efeito dos SNPs em causa foi mais evidente em indivíduos com ambos os polimorfismos em simultâneo (homozigotas CC na posição -24 e homozigotas AA na posição 1249) do que naqueles com apenas um dos dois casos (271).

Perante os resultados, os autores referem que os dados apresentados também podem ser aplicados a doentes de outras origens, desde que sejam portadores dos SNP referidos na posição -24 e na posição 1249. Notavelmente, o impacto destes SNP para o aparecimento de disfunção tubular renal induzida por tenofovir pode ser mais significativo em africanos e indianos, do que em japoneses ou caucasianos, devido às frequências dos alelos estudados serem maiores nestas duas populações (frequências de

acordo com os dados de *HapMap* – alelo -24C: africanos 96,9%, indianos 92,6%, japoneses 80,8% e brancos 81,9%; alelo 1249a: africanos 21,7%, indianos 30,7%, japoneses 8,9% e brancos 23,7) (271).

Rungtivasuwan *et al.* (2017) verificaram que a depuração do tenofovir diminuiu com o declínio da taxa de filtração glomerular. A secreção tubular é um processo de transporte ativo que requer transportadores e o uso concomitante de medicamentos que inibem competitivamente os transportadores responsáveis pela depuração do tenofovir pode alterar a excreção renal do medicamento. Este estudo comprovou esse facto através do uso concomitante da associação lopinavir/ritonavir, demonstrando-se a diminuição da *clearance* do tenofovir em 25%. Porém, o mecanismo exato de interação entre o lopinavir/ritonavir e tenofovir ainda é desconhecido. O mecanismo proposto passa pela inibição da gp-P e do MRP2, pela associação lopinavir/ritonavir, resultando num aumento da absorção intestinal e diminuição da excreção renal (274).

Os mecanismos pelos quais os polimorfismos no gene ABCC2 influenciam o risco de desenvolvimento de disfunção tubular renal em doentes tratados com tenofovir não são bem conhecidos nem compreendidos. Deste modo, Rodriguez-Novoa *et al.* (2009) propõem três possíveis hipóteses explicativas dos dados apresentados até então. Primeiramente, o tenofovir ao ser excretado de forma menos eficiente pelas células tubulares em doentes homocigotas referências (CC) para a posição -24 do ABCC2 origina concentrações aumentadas de fármaco a nível intracelular – dentro das células tubulares epiteliais – podendo estas ser prejudiciais e levar ao aparecimento de reações adversas a nível dos rins, culminando em disfunção renal. Em segundo lugar, o MRP2 pode transportar um metabolito endógeno ainda não identificado, que influencia a toxicidade renal do tenofovir, e a presença do genótipo CC para a posição -24 do ABCC2 pode alterar a excreção desse metabolito por identificar. Por fim, o alelo C, da posição 24, do gene ABCC2 pode estar em *linkage disequilibrium* com outros SNP, de outros genes, que codificam proteínas ainda não identificadas e que influenciam a função tubular (270).

Moss *et al.* (2014) defende o uso da farmacogenómica como uma ferramenta útil para identificar os doentes VIH-positivos em risco de tomar tenofovir, sobretudo quando esta área é direcionada para as diversas enzimas responsáveis pelo transporte do fármaco. Contudo, os estudos realizados têm obtido resultados dispares e somente o ABCC2 mostrou uma forte evidência de associação com os fenótipos de danos renais em indivíduos que tomam tenofovir (272).

- **Proteína associada à resistência de múltiplos fármacos 4 (MRP4; ou ABCC4)**

Semelhantemente ao ABCC2, o gene ABCC4 codifica para o transportador membranar MRP4, envolvido na resistência a múltiplos fármacos. Mutações a nível deste gene originam múltiplas variantes de transcrição que levam, por sua vez, a diferentes desfechos na atividade enzimática. No

caso do tenofovir, a proteína MRP4 desempenha um papel importante na excreção do fármaco e, portanto, alterações na expressão desta proteína merecem uma atenção acrescida (270).

Perante esta descrição e segundo um trabalho de revisão de Moss *et al.* (2014), atualmente a questão dos polimorfismos alterarem o risco de toxicidade renal induzida por tenofovir é bastante controversa na comunidade científica. Exemplificando, um estudo em doentes VIH-positivos descobriu que o polimorfismo 669 C>T (rs899494), no gene ABCC4, estava associado à toxicidade renal induzida por tenofovir, porém, essa relação não foi encontrada em estudos subsequentes, mesmo após eliminação de diferentes variáveis que pudessem influenciar os dados (272).

Por outro lado, Rungtivasuwan *et al.* (2017) descobriram um efeito significativo na depuração do tenofovir, aquando da presença do polimorfismo 3463 A>G no gene ABCC4. No estudo realizado, os doentes portadores do genótipo AG ou GG manifestavam uma depuração de fármaco 11% maior do que aqueles com genótipo AA (274).

Neste sentido, para os indivíduos com uma taxa de filtração glomerular entre os 50 e os 60 mL/min, para os casos de uso concomitante da associação lopinavir/ritonavir e para os doentes portadores do genótipo AA (homozigotas referência), no caso do polimorfismo 3463 A>G do gene ABCC4, a equipa de investigação acabou por sugerir uma dose de tenofovir de 300 mg a cada 48h, ao invés de 300 mg, ou mais, a cada 24h. No entanto, esta dose sugerida não se encontra clinicamente comprovada e, ainda mais nestes casos, a monitorização da terapêutica antirretroviral é essencial para ajudar a individualizar o regime de doses e, com isso, personalizar o plano terapêutico (274).

Devido à elevada variabilidade associada à farmacocinética do tenofovir e ao seu extenso potencial para toxicidade renal, sobretudo quando a concentração do fármaco é elevada, Rungtivasuwan *et al.* (2017) reforçam a necessidade de mais estudos com vista ao ajuste ideal e individual da dose através da investigação de fatores que explicam a alta variabilidade associada a este fármaco (274).

- **Proteína associada à resistência de múltiplos fármacos 7 (MRP7; ou ABCC10)**

O gene ABCC10, que codifica para um transportador de efluxo, é uma adição recente às proteínas de resistência a múltiplos fármacos ABC e potencialmente de carácter clinicamente relevante. O MRP7, como é designado o transportador, revela uma alta expressão de ARNm em vários tecidos, nomeadamente a nível do rim, fígado e intestino (332). A especificidade da expressão (isto é, apical ou basolateral) é desconhecida nos túbulos proximais e a especificidade de substratos é limitada. Todavia, um número crescente de fármacos, sobretudo anticancerígenos e antirretrovirais, têm-se manifestado como substratos deste transportador de efluxo recentemente descoberto (272).

São várias as evidências, e cada vez mais crescentes, de que o ABCC10 desempenha um papel importante no que toca à toxicidade renal associada ao tenofovir. Estudos *in vitro* demonstram que o MRP7 consegue transportar o tenofovir, indicando que este fármaco é substrato da enzima membrana em causa, e, subsequentemente, os polimorfismos no gene ABCC10 podem influenciar a sua disposição e concentração no organismo do doente (272).

Neste seguimento, um estudo clínico, em indivíduos com terapêutica antirretroviral com tenofovir instituída, revela que dois polimorfismos no ABCC10 (526 G>A (rs9349256) e 2843 T>C (rs2125739)) estão associados à toxicidade renal (333), no entanto nenhum estudo de replicação foi realizado (272).

Posto isto, mais estudos abrangendo o MRP7 e o tenofovir deverão ser realizados antes da implementação na prática clínica de testes farmacogenómicos que envolvam este transportador.

- **Transportador de Aniões Orgânicos 1 (OAT1 ou hOAT1; ou SLC22A6)**

O OAT1 renal humano, também conhecido por hOAT1 é codificado pelo gene SLC22A6 e desempenha um papel importante na eliminação do fármaco tenofovir.

Esta proteína é um transportador de influxo e está localizada na membrana basolateral dos túbulos proximais renais humanos e, a nível do rim, verifica-se uma expressão específica e de alto valor de hOAT1. Após a exposição ao tenofovir, esta superexpressão de hOAT1 ao invés de gerar citotoxicidade, como acontece com outros substratos do hOAT1 (por exemplo, cidofovir e adefovir), demonstra efeitos mínimos no crescimento e na viabilidade das células epiteliais renais proximais humanas (270).

Rodriguez-Novoa *et al.* (2009) estudaram os polimorfismos SLC22A6 453 G>A e 728 G>A e nenhuma relação com depuração anormal de tenofovir, nem com toxicidade, foi encontrada (270,272).

- **Transportador de Aniões Orgânicos 3 (OAT3; ou SLC22A8)**

À semelhança do transportador anterior, o OAT3, codificado pelo gene SLC22A8, é um transportador de influxo expresso na membrana basolateral das células do túbulo proximal, responsável pelo deslocamento de pequenas moléculas aniónicas para o interior da célula (272).

Embora a afinidade do tenofovir para o transportador SLC22A6 seja maior, o SLC22A8 mostra níveis de expressão mais elevados no rim. Como tal, o transporte através do SLC22A8, embora de baixa afinidade mas de alta capacidade, também pode ser importante na eliminação do tenofovir (272). Contudo, não foram encontrados estudos abrangendo este transportador, não passando estes dados de uma hipótese que necessita de ser confirmada.

- **Proteína de Resistência ao Cancro de Mama (BCRP; ou ABCG2)**

O gene ABCG2, está localizado no cromossoma 4 e codifica uma proteína, mais especificamente um transportador membranar, designado BCRP e que se encontra no lado apical da célula tubular renal proximal. Por ser um dos membros da família de transportadores ABC, está envolvida no transporte de aníões para a urina (273).

Baxi *et al.* (2017) decidiram explorar a provável associação do SNP rs2231142 (421 C>A), no gene ABCG2, com o aumento da exposição ao tenofovir, dado que os dados reportados anteriormente interligam a associação descrita a uma maior predisposição genética para o aumento do ácido úrico circulante e, em consequência, o possível desenvolvimento de gota (273).

O rs2231142 é o resultado de uma mutação pontual (421 C>A) levando à perda de função enzimática, ou seja, menor capacidade de transporte dos seus substratos, e, por isso, redução do transporte de ácido úrico de dentro da célula tubular proximal renal para a urina, produzindo níveis mais elevados de ácido úrico na circulação sanguínea. Este mecanismo foi demonstrado *in vitro* e, segundo Baxi *et al.* (2017), fornece também um mecanismo de ação plausível para o aumento da concentração de tenofovir no sangue. Desta forma, os autores indicam que a toxicidade crónica por tenofovir, que está associada à extensão da exposição ao medicamento, pode ser diferente da toxicidade renal aguda, devido à associação moderadamente forte entre o ABCG2 rs2231142 e ao aumento da exposição ao fármaco conforme observado pela área sob a curva (AUC) de 24 horas. Porém, é fundamental elucidar-se qual o mecanismo que leva o tenofovir, ao longo do tempo, à lesão renal (273).

- **Outros**

Segundo Kelly *et al.* (2013), a co-administração de IP com tenofovir aumenta a frequência de desenvolvimento de proteinúria em sete vezes, comparativamente ao tratamento com tenofovir sem IP. Isto é corroborado por outra publicação que mostrou que o uso de IP é um preditor de toxicidade tubular em regimes contendo tenofovir (272,334). Várias hipóteses justificativas das reações resultantes dessa associação passam pela inibição, induzida pelo ritonavir, dos transportadores expressos nos rins e que estão envolvidos na eliminação renal do tenofovir. Outra hipótese passa pelo efeito preventivo que o ritonavir apresenta na degradação do tenofovir a nível do intestino (272).

Além dos antirretrovirais co-administrados, qualquer outro medicamento com potencial para competir pela excreção renal, por meio de transportadores, com o tenofovir pode alterar a exposição a este fármaco. Num estudo com doentes com VIH, a co-administração de diclofenac (anti-inflamatório) com tenofovir levou a uma ocorrência elevada de lesão renal aguda (14,6%), em comparação com o tratamento com tenofovir sem o anti-inflamatório (0%) (335). Este aumento da

frequência de lesão renal aguda no grupo que administrou o diclofenac pode ser devido à inibição da excreção renal de tenofovir associada ao transportador, já que o diclofenac é um inibidor de SLC22A6 e ABCC4 (272).

Face aos factos apresentados, sem dúvida que monitorização da função tubular em indivíduos com tenofovir incluído no seu guia de tratamento é fundamental a nível clínico. Até porque problemas maiores poderão advir do prolongamento da disfunção tubular de longo prazo não detetada, como é o caso de ocorrência de osteopenia prematura devido à perda de fosfato e progressão acelerada da disfunção renal (271).

3.5.2. Inibidores da Transcriptase Reversa - Não Nucleósidos

3.5.2.1. Nevirapina

Um dos problemas associados à ingestão de doses padrão de nevirapina é o surgimento de efeitos adversos, que foram relatados em cerca de 15% dos doentes expostos a este fármaco. Os efeitos adversos descritos passam, sobretudo, por Síndrome de *Steven-Johnson* (SJS), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) e hepatotoxicidade (288). A SJS e NET são caracterizadas por exantema com bolhas de desenvolvimento rápido, doloroso, com envolvimento da mucosa e descamação da pele. Embora a SJS e a NET sejam condições muito raras, ambas estão associadas a uma alta mortalidade, e os indivíduos afetados requerem tratamento intensivo. Embora a fisiopatologia destas doenças permaneça amplamente desconhecida, relatórios anteriores sugerem que subjacente a esta reação está um mecanismo imunológico que envolve uma resposta celular citotóxica dependente de fármacos contra as células epidérmicas (285).

- **CYP1A2**

Foi relatado que o CYP1A2 desempenha algum papel relevante no metabolismo da nevirapina.

O principal polimorfismo no gene CYP1A2 é o SNP -163 C>A. A presença do alelo variante (alelo A) foi associada a um aumento da indutibilidade do CYP1A2, o que potencialmente leva à expressão de níveis mais elevados da respetiva enzima e, em consequência, ao aumento da depuração de medicamentos substrato do CYP1A2, como é o caso da nevirapina (288).

Neste sentido, Mhandire *et al.* (2015) encontraram uma associação significativa entre o SNP CYP1A2 - 163 C>A e a contagem de células CD4. Na presença do alelo A, os níveis de expressão de CYP1A2 são mais elevados e, por isso, é provável que a concentração plasmática de nevirapina seja reduzida, apoiando a permanência e a reprodução do vírus e, portanto, menores contagens de células CD4 à medida que o vírus se vai atingindo (288).

- **CYP2B6**

Dois polimorfismos de nucleotídeo único no gene CYP2B6, 516 G>T (rs3745274) e 983 T>C (rs28399499), mostraram afetar a atividade enzimática e a concentração plasmática de nevirapina (336).

Indivíduos portadores dos alelos CYP2B6 516T e 983C são considerados metabolizadores lentos dos medicamentos substrato do citocromo em causa. Ciccacci *et al.* (2013) descreveram uma associação entre a hipersensibilidade induzida por nevirapina e a presença do alelo C na posição 983 do gene CYP2B6, relatando que os heterozigotas apresentam uma depuração de nevirapina cerca de 40% menor face aos indivíduos homozigotas referência (282,288).

Mhandire *et al.* (2015) descobriram que o SNP 516 G>T esteve significativamente associado a alterações da concentração plasmática de nevirapina. Neste estudo, os doentes portadores do genótipo heterozigota (G/T) apresentaram uma concentração plasmática média de nevirapina significativamente maior em comparação com os indivíduos que carregavam o genótipo homozigota referência (G/G). Entre os portadores de ambos os alelos variante, ou seja, os homozigotas T/T, verificou-se uma concentração plasmática média de nevirapina ainda mais alta comparativamente aos homozigotas referência, confirmando-se o que inicialmente foi descrito – o alelo 516T diminui a atividade enzimática de CYP2B6 e aumenta os níveis plasmáticos dos seus substratos, dado que a capacidade de metabolização é deficiente (288).

No mesmo sentido, um estudo que avaliou a resposta clínica à nevirapina numa amostra feminina de origem queniana infetada com VIH-1 obteve resultados idênticos (287). As mulheres com genótipo 516TT tinham níveis plasmáticos de nevirapina mais elevados comparativamente com as portadoras de 516GT e 516GG e as mulheres heterozigotas para o genótipo 983TC manifestavam níveis plasmáticos de fármaco mais elevados, em comparação com mulheres com o homozigota 983TT (287). Para complementar, um estudo realizado na Índia, por Vardhanabhuti *et al.* (2013), menciona que entre os indianos incluídos na amostra, a eliminação mais lenta da nevirapina e a consequente acumulação plasmática foi associada ao polimorfismo 516 G>T no CYP2B6, correspondendo aos mesmos resultados já apresentados por outros autores (284).

Lehra *et al.* (2011) referem que o efeito genético do polimorfismo rs3745274 na depuração da nevirapina é considerado aditivo: a depuração da nevirapina é reduzida entre 15,3 e 30,6% para os genótipos GT e TT, respetivamente (282).

Quanto ao polimorfismo 983 T>C, Carr *et al.* (2014) aprofundaram a possível relação entre esta variante e o desenvolvimento de SJS/NET, devido ao tratamento antirretroviral com nevirapina.

Estudos anteriores sugeriram que o alelo C da rs2839949 está presente em 4,4% dos afro-americanos e 6,6% na população do Gana, mas está ausente em caucasianos. Estudos *in vitro* envolvendo o alelo C demonstraram níveis indetectáveis de expressão e atividade enzimática, enquanto *in vivo* os estudos constataram que a presença desta variante atua como um determinante das concentrações plasmáticas de nevirapina. Pode especular-se que o risco associado ao desenvolvimento de SJS/NET com o alelo C é o resultado do aumento do composto original circulante ou possivelmente da biotransformação da nevirapina por uma via alternativa (286).

Perante os dados de Carr *et al.* (2014) é sugerido que o polimorfismo 983 T>C, e não o 516 G>T, constitui um fator de risco para desenvolvimento de SJS/NET induzida por nevirapina em adultos africanos infetados pelo VIH. Porém é referido várias vezes que são necessários mais estudos para determinar o papel das vias metabólicas na predisposição a reações cutâneas graves e de como isso leva à ativação imunológica, especialmente a nível cutâneo (286).

Por fim, Vardhanabhuti *et al.* (2013) sugerem que a variante 983 T>C reduz a expressão e/ou a atividade hepática do CYP2B6 em muito maior extensão do que o polimorfismo 516 G>T, pelo que o seu efeito é aparentemente o mesmo após uma dose única de nevirapina. Isso é apoiado por evidências recentes de que o CYP2B6 983 T>C tem um efeito maior nas concentrações plasmáticas de efavirenz, no estado estacionário, do que o 516 G>T. Assim, o 516 G>T pode afetar amplamente a indutibilidade da enzima, enquanto o 983 T>C pode afetar a atividade enzimática (284).

- **CYP3A4**

O único estudo incluído nesta RSL que investigou polimorfismos no CYP3A4 é o de Ciccacci *et al.* (2010). Esta equipa estudou a variante 392 G>A (rs2740574), presente na região promotora do gene, porém nenhuma relação foi encontrada entre este polimorfismo e o comportamento da nevirapina, na população moçambicana estudada (291).

- **CYP3A5**

Brown *et al.* (2011) estudaram a variante 3 do CYP3A5, identificada por CYP3A5*3, que causa a diminuição da função do citocromo e, por isso, é de esperar que diminua a depuração da nevirapina, aumentando assim a sua exposição e a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos. O genótipo homozigota *3/*3, até ao momento, só foi encontrado em africanos. Neste sentido, importa referir que nesta amostra não foi incluído nenhum indivíduo *3/*3 e que a presença de pelo menos um alelo CYP3A5*3 foi associada a uma diminuição da AUC da nevirapina (283).

Os autores referem ainda que a correlação da presença da variante *3 do citocromo em causa com a menor exposição à nevirapina pode ser o resultado de indivíduos homozigotas referências expressarem

mais enzima, já que apresentam mais dois alelos funcionais, do que os indivíduos heterozigotas, os quais manifestam a presença de apenas um alelo variante (CYP3A5*3) em ligação com um alelo referência e funcional, indo de encontro ao inicialmente esperado. Assim, os indivíduos heterozigotas apesar de expressarem a enzima e, conseqüentemente, conseguem metabolizar os substratos desta, têm a sua atividade mais reduzida, comparativamente aos portadores homozigotas referência, pelo facto de apresentarem um alelo variante que leva a essa redução da atividade enzimática. Isto significa que, no caso dos heterozigotas, a metabolização e posterior eliminação de nevirapina é deficitária, porém existe contrariamente ao que se presume que aconteça em homozigotas variantes, onde se espera que não ocorra a metabolização do fármaco pelo CYP3A5 (283).

Mais estudos deverão ser realizados para confirmar a ligação da acumulação plasmática de nevirapina e a existência de polimorfismos no CYP3A5.

- **CYP2C19**

Lehra *et al.* (2011) geraram uma hipótese sobre o envolvimento do CYP2C19 no metabolismo da nevirapina dada a existência de alguns relatórios que apoiam esta potencial possibilidade. Porém, Lehra *et al.* (2011) ao estudarem alguns dos polimorfismos relacionados com o CYP2C19 apenas puderam concluir que o impacto do SNP rs12768009 (CYP2C19 8402 G>A), na depuração de nevirapina, foi melhor descrito por um modelo genético recessivo: os utentes homozigotas com alelos AA mostraram uma depuração reduzida em 26,8%, comparativamente com os portadores dos genótipos AG e GG. Com isto, podemos deduzir que a presença do alelo variante está associada a uma menor atividade enzimática do CYP2C19 e, devido a isso, a uma maior concentração plasmática e menor depuração de nevirapina, conduzindo ao aumento da probabilidade de ocorrência de eventos não desejados, já que há uma acumulação excessiva de fármaco (282).

Posto isto, e devido à pequena amostra abrangida por este estudo, os autores reforçam a necessidade de pesquisas futuras de polimorfismos relacionados com o CYP2C19, de modo a confirmar a hipótese de que esta enzima está efetivamente envolvida no metabolismo da nevirapina, afetando a sua segurança e efetividade (282).

- **CYP2D6**

O alelo CYP2D6*17 parece ser específico para populações africanas, segundo vários relatórios, e está associado à diminuição da atividade da enzima CYP2D6 (283).

Brown *et al.* (2011) estudaram a presença da variante *17 em adultos e em crianças, estando estes divididos em dois grupos. Apenas dentro do grupo pediátrico a expressão de pelo menos um alelo *17 se correlacionou com uma diminuição da eliminação da nevirapina, sugerindo que o CYP2D6 pode

desempenhar um papel maior no metabolismo deste fármaco em crianças. No entanto, estes resultados precisam de ser confirmados numa amostra maior, contabilizando outros SNP no CYP2D6 e outros possíveis polimorfismos que se encontrem em *disequilibrium linkage* com este citocromo (283).

- **Glicoproteína P (gp-P; ou ABCB1; ou MDR1)**

O gene ABCB1 codifica a gp-P, uma das mais importantes proteínas de efluxo envolvida no transporte da nevirapina, sendo que uma modificação desta proteína pode determinar uma alteração na concentração intracelular deste fármaco. A gp-P é expressa em muitos tecidos humanos, incluindo a superfície dos hepatócitos e a superfície dos enterócitos, atuando como uma barreira protetora para prevenir a absorção, limitar a penetração no tecido e promover a eliminação de potenciais toxinas (281).

Embora os efeitos nas alterações genéticas da gp-P na farmacocinética da nevirapina permaneçam controversos, dois estudos encontraram um efeito protetor do alelo 3435T ABCB1 contra a hepatotoxicidade relacionada com este fármaco.

Curiosamente, a variante funcional 3435 C>T do gene ABCB1 foi associada a um aumento do risco de toxicidade hepática grave num estudo anterior, conduzido por Hass *et al.* (2006), na África do Sul (281). Além disso, esta variante resultou num efeito protetor para a ocorrência de eventos adversos hepáticos associados à nevirapina noutro estudo em Moçambique. Contudo, Yuan *et al.* (2011) não encontraram nenhuma associação estatisticamente significativa entre o ABCB1 3435 C>T e os efeitos adversos da nevirapina (337). A presença do alelo variante T foi significativamente associada à ocorrência de efeitos adversos hepáticos ligados à nevirapina apenas em indivíduos africanos, onde se verificou também um aumento das frequências do alelo variante (281,290).

Ciccacci *et al.* (2010) particularmente com foco no polimorfismo 3435 C>T, descreveram que os indivíduos homocigotas para o alelo T têm baixos níveis de expressão da gp-P a nível intestinal, mostrando assim que os doentes que apresentam hepatotoxicidade revelaram uma menor frequência do alelo T quando comparados com os controlos. Isto significa que o alelo T foi significativamente associado à redução do risco de hepatotoxicidade da nevirapina (291). Tal como já descrito, o mesmo resultado foi obtido pelo trabalho de Hass *et al.* (2006) num estudo prospetivo numa população sul-africana (281).

O estudo de Giacomelli *et al.* (2018) (290) foi realizado numa população predominantemente caucasiana europeia e discorda dos dados apresentados por Yuan *et al.* (2011) (337), sublinhando o papel protetor do alelo T de ABCB1 rs1045642 para a hepatotoxicidade causada pela nevirapina (290).

- **Recetor Constitutivo de Androstano (CAR) e Recetor Pregnano X (PXR)**

O CAR e o PXR estão funcionalmente ligados à expressão de vários CYP, nomeadamente o CYP3A4 e o CYP3A5. A nevirapina induz, preferencialmente, o CYP2B6, por meio da ativação do CAR, e polimorfismos no PXR estão associados a maior expressão basal e redução da indução da atividade do CYP3A4 (283).

Em teoria, os polimorfismos presentes no NR1I3 e no NR1I2 – ambos pertencentes à família do PXR – podem atenuar a indução de CYP2B6 e CYP3A5 levando a exposições mais elevadas à nevirapina. Porém, os ensaios de Brown *et al.* (2011) não demonstraram tais resultados. Segundo os autores, o polimorfismo 44477 T>C no NR1I2, foi associado a menores exposições à nevirapina, o que pode indicar aumento da expressão basal do CYP3A4, contrariamente ao que se esperava (283).

- **Glutathione S-transferases – GSTM1 e GSTT1**

As glutathione S-transferases (GST) são uma família de enzimas metabólicas que desempenham um papel fundamental no sistema de defesa celular e na desintoxicação. Na verdade, essas enzimas estão envolvidas no metabolismo de uma ampla gama de xenobióticos. Sabe-se que a infeção pelo VIH causa inflamação crónica persistente que, por sua vez, aumenta o *stress* oxidativo, que é prejudicial para as funções celulares normais. Além disso, o *stress* oxidativo pode impactar na eficácia e na toxicidade do medicamento e também pode estar implicado em reações adversas ao tratamento, especialmente em doentes com níveis elevados deste, como é o caso de doentes infetados pelo VIH e tratados com medicamentos antirretrovirais (289).

Entre a família dos genes das GST, o gene GSTT1, localizado no cromossoma 22, e o gene GSTM1, localizado no cromossoma 1, são os genes mais investigados, tanto em relação à suscetibilidade a doenças como na resposta aos fármacos. De facto, os polimorfismos nesses dois genes foram associados a uma atividade enzimática baixa ou alterada e observou-se que a ausência da enzima no genoma é uma variação comum (289).

Recentemente, o estudo realizado por Singh *et al.* (2015) investigou os polimorfismos nos genes GSTT1 e GSTM1 em relação à hepatotoxicidade numa população da Índia com terapia antirretroviral instituída, porém não foi possível chegar a qualquer conclusão (289).

De modo a completar o anteriormente investigado, Ciccacci *et al.* (2017) analisaram dois polimorfismos nos genes da família GST numa população moçambicana envolvendo 181 doentes VIH-positivos e tratados com uma combinação de medicamentos, incluindo a nevirapina. Destes doentes, 27 desenvolveram SJS/NET e 76 desenvolveram hepatotoxicidade durante o tratamento. O principal achado deste estudo está relacionado com a suscetibilidade de desenvolvimento de SJS/NET. Estes

autores verificaram que o genótipo nulo do GSTM1 é mais frequente em doentes com SJS/NET (37%) do que em controlos (16%) e que os indivíduos portadores desse genótipo GSTM1 têm um risco maior de desenvolver uma reação cutânea grave (289).

Podemos, então, deduzir que os portadores do genótipo nulo do GSTM1 catalisam a reação de metabolização da nevirapina com baixa eficiência e, conseqüentemente, estão mais predispostos aos efeitos tóxicos do fármaco. De qualquer forma, diferentes mecanismos concomitantes podem contribuir para a reação adversa. É possível especular que este polimorfismo no GSTM1 pode estar ligado à SJS/NET também por meio de um aumento nos níveis de *stress* oxidativo. Quanto ao GSTT1, estes autores observaram ainda uma fraca associação entre o genótipo nulo e a SJS/NET, porém essa associação não foi estatisticamente significativa (289).

3.5.2.2. Efavirenz

Embora os regimes contemplando o efavirenz sejam no geral bem tolerados, os efeitos adversos associados são bastante comuns e, muitas vezes, impedem a correta adesão à terapêutica, sobretudo devido a problemas que se focam na toxicidade do fármaco, nomeadamente a nível do sistema nervoso central (SNC). Estes efeitos são observados dentro de duas a quatro semanas após o início da terapêutica antirretroviral com o efavirenz e os doentes que mantêm tratamentos prolongados com este fármaco são os mais afetados, sendo neles que se constata maior interrupção do tratamento (297,321).

Os indivíduos tratados com este fármaco relatam frequentemente toxicidade neuropsicológica, sendo que os sintomas incluem confusão mental, sonhos vívidos ou pesadelos intensos, distúrbios do sono, tonturas, cefaleias, paranóia, alucinações e ansiedade, que aparecem logo após o início do tratamento e, geralmente, regridem em algumas semanas. O efavirenz também foi associado a sintomas psiquiátricos graves, como depressão grave ou ideação suicida (305,321).

Atualmente, o efavirenz é dos agentes antirretrovirais mais introduzidos em regimes terapêuticos para o VIH, facto que conduz à publicação de cada vez mais dados sobre os efeitos adversos neuropsiquiátricos relacionados com o uso prolongado deste fármaco (305).

- **CYP2B6**

O CYP2B6, expresso principalmente no fígado, é a principal enzima envolvida no metabolismo do efavirenz, motivo pelo qual a maioria dos estudos se foca, sobretudo, neste citocromo, já que a presença de um ou mais SNP levam a uma elevada variabilidade da farmacocinética interindividual (297).

A concentração plasmática de efavirenz varia amplamente entre os indivíduos. Numerosos estudos mostraram uma forte ligação entre os polimorfismos do CYP2B6 e os efeitos adversos deste fármaco (321).

Alelos funcionalmente deficitários do CYP2B6, tal como CYP2B6*6 (516 G>T), *18 (983 T>C), e *22 (82T>C) podem ser responsáveis, segundo Elens *et al.* (2010), por concentrações terapêuticas significativamente maiores de efavirenz, em doses terapêuticas padrão. Os autores referem ainda, que a magnitude do efeito da acumulação de fármaco é dependente da presença do número de alelos mutados: quanto maior este número, maior a acumulação de efavirenz. Quando todos os genótipos do CYP2B6 foram combinados, os doentes com pelo menos um alelo defeituoso de alguma das variantes – 516T (*6), 136G (*11) ou 983C (*18) – demonstravam uma maior concentração plasmática de efavirenz, do que os portadores do alelo referência (299).

A frequência do alelo com menor atividade funcional (CYP2B6*6) varia de 20% a mais de 60% em diversas populações, por exemplo, as frequências das variantes genéticas observadas entre os indivíduos brancos, negros e hispânicos são 24,4%, 31,3% e 34,9%, respetivamente. Outra variante, CYP2B6*18, responsável pela não expressão de proteína funcional, ocorre, predominantemente, em 4 a 12% dos africanos (292,321).

São vários os estudos que relacionam a presença da variante genética CYP2B6*6 (516 G>T) com o aumento da exposição plasmática ao efavirenz e, em consequência, com o acréscimo dos efeitos adversos, essencialmente, a nível do SNC. Elens *et al.* (2010) demonstraram que os homocigotas TT, por outras palavras, os homocigotas variante, são aqueles que apresentam uma maior exposição ao fármaco (cerca de duas vezes mais) comparativamente aos indivíduos homocigotas referência (GG). Esta associação foi consistente em indivíduos brancos, negros e hispânicos, quando analisados separadamente (292,299).

Da mesma forma, Figueroa *et al.* (2010) relataram uma relação entre o genótipo 516 TT do CYP2B6 e a menor eliminação do efavirenz, levando ao aumento das concentrações a nível plasmático. Uma maior frequência da toxicidade a nível do SNC foi relatada para os genótipos GT e TT comparativamente aos indivíduos homocigotas GG. Os autores propõem, na verdade, uma estratégia útil para otimizar o tratamento com efavirenz e minimizar a toxicidade e a resistência viral através do uso combinado da genotipagem do citocromo em causa, juntamente com um plano de monitorização da terapêutica com efavirenz (297).

Leger *et al.* (2016) encontraram uma associação significativa entre os fenótipos metabolizador lento do CYP2B6 e o aumento de eventos adversos do SNC, sobretudo entre os indivíduos caucasianos. Uma diferença semelhante, por raça, foi observada numa análise farmacogenética em casos de suicídio

envolvendo utentes que foram aleatorizados para regimes contendo efavirenz, em três protocolos antirretrovirais distintos. Nessa análise, os genótipos de perda de função para o CYP2B6 e/ou CYP2A6 foram associados ao aumento de casos de suicídio, também maioritariamente entre a população caucasiana. Esses três estudos sugerem fortemente que, entre os utentes com fenótipos metabolizador lento que recebem prescrição de efavirenz nos EUA, os efeitos adversos do SNC são consideravelmente menos prováveis de serem relatados entre os utentes de raça negra do que entre os indivíduos caucasianos, apesar das fortes evidências de que a exposição plasmática ao efavirenz é muito semelhante entre ambos os grupos populacionais (319).

Gallien *et al.* (2017) mostraram que o transporte do alelo T da variante CYP2B6*6 (516 G>T) se encontra associada a uma taxa mais elevada de primeira ocorrência de sintomas relacionados com SNC em indivíduos com regime contendo efavirenz uma vez ao dia. Os efeitos adversos do SNC atribuíveis ao fármaco em causa ocorrem, geralmente, durante o primeiro mês após o início da terapêutica e representaram a principal causa de descontinuação desta terapêutica (322).

Embora o metabolismo do efavirenz mediado pelo CYP2B6 tenha sido amplamente associado à toxicidade do SNC, uma meta-análise de 2019, reporta que ainda não foi possível esclarecer de que forma o ajuste da concentração plasmática de fármaco, através de testagem prévia dos polimorfismos, pode contribuir para diminuir a incidência desses efeitos adversos (329).

Estudos de modelação demonstraram que a triagem das variantes funcionais do CYP2B6 têm alta capacidade de predição dos níveis plasmáticos de efavirenz e que podem ser usadas na prescrição de doses ideais e seguras do fármaco. Um algoritmo de dosagem baseado em utentes com VIH, no Zimbábue, sugere que os indivíduos com o genótipo CYP2B6*1/*6, ou seja, utentes heterozigotas, necessitam de doses de efavirenz entre os 200 e 400mg por dia e que os indivíduos portadores de ambos os alelos variante (genótipo CYP2B6*6/*6), independentemente do seu peso ou sexo, precisam somente de uma dose diária reduzida de 200 mg (338). As reduções preventivas da dose de efavirenz são ainda apoiadas noutro estudo, onde para uma população chinesa VIH-positiva são sugeridas doses diárias de 550mg, 350mg e 100mg para os homozigotas referência, heterozigotas e homozigotas variante, respetivamente (321).

Posto isto, Cheng *et al.* (2019) defendem que o mecanismo dos polimorfismos do CYP2B6 que afetam a incidência de efeitos adversos a nível do SNC devido à administração de efavirenz, mas não a resposta virológica, permanece pouco claro, possivelmente porque o principal metabolito, o 8-hidroxiefavirenz, está associado à neurotoxicidade mas não à resposta virológica (329).

- **CYP2A6**

Várias são as variantes dentro do gene CYP2A6 que se encontram associadas a alterações do metabolismo do efavirenz, levando a concentrações plasmáticas não esperadas, porém a relevância clínica deste efeito ainda não é completamente clara. Comparado com o CYP2B6, o citocromo em discussão é uma enzima secundária no metabolismo do efavirenz, sendo que associações entre os polimorfismos no CYP2A6 e os parâmetros farmacocinéticos em questão podem ser dependentes de um genótipo do CYP2B6 subjacente (339).

A presença do polimorfismo -48 T>G no CYP2A6 foi significativamente associado, quer em doentes negros quer em doentes brancos, a um aumento das concentrações de efavirenz, mesmo quando foram analisados separadamente. Contudo, esta ligação não foi encontrada em indivíduos hispânicos, talvez devido ao tamanho reduzido da amostra deste grupo populacional. Entre os indivíduos que apresentavam já, substancialmente, concentrações de efavirenz aumentadas devido ao fenótipo metabolizador lento do CYP2B6, a presença simultânea da variante -48 T>G no CYP2A6 encontra-se associada a aumentos ainda maiores nas concentrações plasmáticas do fármaco. Este polimorfismo, que define o haplótipo CYP2A6*9, interrompe a caixa TATA e está associado à expressão reduzida de CYP2A6 (311).

Martín *et al.* (2013) depararam-se com uma relação importante da variante 61 A>G no citocromo envolvido no metabolismo secundário do efavirenz. Observaram uma menor depuração de fármaco e, portanto, um aumento das concentrações plasmáticas do efavirenz em indivíduos portadores do alelo variante – alelo G – sendo esta correlação de maior destaque em homozigotas variante. Estes resultados eram os esperados pelos investigadores, já que este polimorfismo reduz a atividade da enzima e, por isso, há uma diminuição do metabolismo e eliminação do fármaco, acabando este por se acumular na corrente sanguínea e, eventualmente, levar à ocorrência de toxicidade (306).

Sarfo *et al.* (2013) descobriram também que os portadores de pelo menos um alelo variante, ou seja os doentes com os genótipos GT e GG do polimorfismo 248 T>G no gene do CYP2A6, manifestavam uma concentração mediana duas vezes maior de efavirenz em comparação com os homozigotas para o alelo T (alelo referência) (308).

Associações entre os polimorfismos no CYP2A6 e a farmacocinética do efavirenz, adquirem um maior destaque aquando da permanência simultânea de variantes no CYP2B6, particularmente em pessoas que exibam uma função comprometida desta última enzima metabólica. Desta forma, a presença dos haplótipos CYP2A6*9B (1836 G>T) e/ou *17 (5065 G>A) foram associados a concentrações mais elevadas de efavirenz, sobretudo quando se observava também modificação funcional do CYP2B6 (314).

Além disso, a associação genética com o suicídio ou idealização do mesmo, factos muitas vezes documentados entre os doentes a tomar efavirenz, aumentou progressivamente quando os indivíduos eram portadores de variantes a nível do CYP2B6 e do CYP2A6. Mollan *et al.* (2017) também mostraram existir uma diferença aparente entre grupos populacionais no que respeita à associação entre a toma de efavirenz e o suicídio/ideação suicida, com maior expressão nos indivíduos caucasianos, mas não entre os participantes negros (325).

Posto isto, a relevância clínica dos SNP apresentados para o tratamento com efavirenz não é totalmente unânime, já que alguns estudos, acabaram por ser inconclusivos (339). Desta forma, torna-se essencial apostar em estudos que possam assegurar a implementação de testes farmacogenómicos na prática clínica com o objetivo de reduzir a toxicidade ligada ao efavirenz e, conseqüentemente, os seus efeitos adversos, muitas vezes, não toleráveis.

- **CYP3A4**

Apenas dois artigos incluídos nesta RSL abordaram a possibilidade de polimorfismos no CYP3A4 estarem relacionados com a efetividade e segurança do efavirenz, porém, Elens *et al.* (2010) não conseguiram observar qualquer significância nos resultados (299).

Já Figueroa *et al.* (2010), apesar da pequena contribuição do CYP3A4 para a biotransformação do efavirenz, demonstraram que a substituição do A pelo G no alelo CYP3A4*1B está relacionada com uma diminuição na atividade enzimática do citocromo e, portanto, uma ligeira diminuição na depuração hepática do fármaco. Contudo, outras pesquisas não conseguiram chegar às mesmas conclusões e, por isso, a influência dos polimorfismos do CYP3A4 na efetividade e na segurança deste fármaco permanecem em discussão (297).

- **CYP2C19**

De forma similar ao relatado no citocromo anterior, na presente RSL foi incluído, unicamente, um artigo que explorou os possíveis efeitos de variações no CYP2C19 no comportamento do efavirenz.

Sánchez *et al.* (2011) investigaram quais os fatores que potencialmente afetariam a farmacocinética do efavirenz numa população caucasiana de doentes VIH-positivos. Foram avaliados cerca de noventa polimorfismos de nucleótido único em genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo e no transporte do fármaco em estudo. Relativamente ao CYP2C19, o 681 G>A apresentou uma tendência de redução na eliminação do efavirenz, porém, por ser pouco significativo, acabou por ser excluído do modelo final de avaliação, não permitindo retirar conclusões (301).

- **UGT2B7**

Também neste caso, foi incluído apenas um estudo. Haas *et al.* (2014) não encontraram associação entre o polimorfismo 735 A>G da UGT2B7 e as concentrações plasmáticas aumentadas de efavirenz em negros, caucasianos e hispânicos, analisados separadamente. Porém, quando aplicaram um modelo genético recessivo puderam verificar que os homozigotas variante (G/G) revelavam concentrações mais elevadas de efavirenz do que os indivíduos heterozigotas (A/G) ou homozigotas referência (A/A), embora apenas três sujeitos incluídos na amostra deste estudo fossem portadores do genótipo G/G, sendo esta associação consistente em indivíduos negros e caucasianos (311).

- **Glicoproteína P (gp-P; ou ABCB1; ou MDR1)**

O gene MDR1, também conhecido por ABCB1, codifica a glicoproteína-P, um transportador de efluxo de múltiplos substratos, presente, essencialmente, no intestino, fígado, rim, barreira hematoencefálica e nos linfócitos T. Este transportador afeta a absorção oral e a penetração tecidual de vários fármacos antirretrovirais, dos quais o efavirenz é um bom exemplo (292).

O debate sobre a ligação dos polimorfismos no transportador ABCB1 e as concentrações plasmáticas do efavirenz encontra-se em constante atualização, sendo elemento de discussão ativa entre investigadores na comunidade científica. Alguns estudos conseguiram demonstrar que SNP a nível do ABCB1 estão associados a uma redução da atividade ou expressão do transportador e à variabilidade na disposição do efavirenz, enquanto outros não observaram esta influência (328).

Conforme demonstrado em estudos *in vitro*, o efavirenz induziu e inibiu a gp-P, porém existem alguns autores que defendem o facto do efavirenz não ser um dos vários substratos da gp-P. Ainda assim, diversos SNP no MDR1 têm sido relacionados com a variabilidade na exposição ao efavirenz (328).

Exemplificando, o polimorfismo 3435 C>T no gene MDR1 foi associado à expressão alterada da gp-P nos tecidos, levando a alterações na metabolização de alguns substratos. Acredita-se que este polimorfismo esteja ligado a outras variantes, incluindo uma alteração do promotor que afeta o nível de expressão proteica. Pensa-se ainda, que os polimorfismos no gene MDR1 possam apresentar variações entre diferentes grupos populacionais, uma vez que foi observado que indivíduos brancos saudáveis portadores do alelo T apresentam uma redução da expressão de gp-P a nível intestinal e, por isso, maiores níveis de concentrações plasmáticas dos substratos deste transportador, enquanto estudos realizados no Japão obtiveram resultados opostos (292).

Elens *et al.* (2010) sugerem que polimorfismos a nível do gene ABCB1 podem ter influência no impacto clínico do tratamento com efavirenz. A presença do polimorfismo 3842 T>C no ABCB1 foi significativamente associada a maiores concentrações plasmáticas de efavirenz, observando-se uma

tendência de maior concentração do fármaco entre os doentes portadores de, pelo menos, um alelo mutado. A mesma equipa observou ainda aumento ligeiro na contagem de células CD4, após o início da terapia com efavirenz, aquando da presença do SNP 3435 C>T (328).

Swart *et al.* (2012) demonstraram que os genótipos 4036 AG e GG, no ABCB1, foram significativamente associados a concentrações mais baixas de fármaco, comparativamente, com o genótipo AA (homozigota referência), concluindo assim que a presença do polimorfismo pode trazer vantagens do ponto de vista da segurança mas desvantagens no que respeita à efetividade. Além disso, após avaliação do polimorfismo 1236 C>T no gene em estudo, deduziu-se que a presença de pelo menos um alelo variante é responsável pelo aumento das concentrações plasmáticas de efavirenz, já que os indivíduos com os genótipos CT e TT apresentaram maiores concentrações do fármaco, em comparação com os homozigotas referência, numa população sul-africana (317).

No ano seguinte, Martín *et al.* (2013) conseguiram mostrar que o SNP rs45560437 (816 G>A) no gene MDRP1, está relacionado com o aparecimento de fadiga, rigidez muscular e irritabilidade aquando da administração do efavirenz. Porém estudos confirmatórios destes resultados precisam de ser desenvolvidos (306).

Por outro lado, Gallien *et al.* (2017) avaliaram a presença das variante 2677 G>T/A e 3435 C>T, que inicialmente também foram sugeridas como secundariamente envolvidas na farmacocinética do efavirenz, contudo não foram encontradas correlações entre estes polimorfismos e a exposição ao fármaco ou sintomas relacionados com SNC (322).

Almeida *et al.* (2018) revelaram que o SNP rs1882478, no ABCB1, está associado à diminuição da expressão hepática da gp-P entre doadores de fígado para transplante na China, no entanto, até ao momento, nenhum estudo mostrou associações entre este polimorfismo e os seus fenótipos no que respeita à farmacocinético e à farmacodinâmico do efavirenz (326).

- **Proteína associada à resistência de múltiplos fármacos 4 (MRP4; ou ABCC4)**

A proteína em questão é codificada pelo gene ABCC4, atuando como regulador dos níveis de nucleótidos cíclicos intracelulares, mediador da transdução de sinal dependente de monofosfato de adenina cíclico (AMPc) para o núcleo e transportador de prostaglandinas para fora da célula (301).

Dos transportadores de efluxo analisados por Sánchez *et al.* (2011), os SNPs associados aos MRP4 (1497 C>T, 3463 A3>G e 969 G>A) pareciam ser os mais relevantes, dado que foi averiguada a possível influência na depuração do fármaco (301).

Observou-se uma diminuição da eliminação do efavirenz em doentes com o genótipo heterozigota, possivelmente devido à redução da expressão da proteína, levando a um aumento da concentração plasmática do fármaco. Contudo as variantes associadas a este transportador deverão ser melhor avaliadas, dado que, na investigação de Sanchez *et al.* (2011), a inclusão de indivíduos homozigotas variante foi nula e a de heterozigotas bastante baixa (3,20%) (301).

- **Proteína de Resistência ao Cancro de Mama (BCRP; ou ABCG2)**

Sánchez *et al.* (2013) observaram que o SNP rs2231142 no BCRP estava associado a sonhos anormais. No entanto, os resultados encontrados são contraditórios. Apesar de alguns estudos experimentais *in vitro* concluírem que o efavirenz não é um substrato deste transportador, um aumento da expressão de BCRP, após algumas semanas de exposição ao fármaco foi observado nas células intestinais (306).

Posto isto, mais estudos são necessários para averiguar a relação entre o BCRP e os efeitos adversos relatados aquando da administração do efavirenz, sobretudo a nível de fatores fisiológicos e da expressão génica, para determinar o mecanismo molecular exato da interação observada pelos autores (306).

- **Neurotransmissor 5-HT2A**

O recetor 5-HT2A pertence à família de recetores da serotonina, assim como ao grupo de recetores acoplados a proteína G. Encontra-se amplamente expresso em todo o SNC, sobretudo perto das áreas ricas em serotonina, como é exemplo o neocórtex e o tubérculo olfatório. A serotonina é um neurotransmissor amplamente estudado em relação aos transtornos depressivos, sendo que uma das principais famílias de medicamentos utilizadas para tratar esta condição passa exatamente pela inibição da recaptção de serotonina (306).

Estudos de Sánchez *et al.* (2013) concluíram que polimorfismos no recetor 5-HT2A, mais propriamente o 102 C>T, se encontravam associados à tristeza, apresentando um efeito protetor. O mecanismo pelo qual esse efeito protetor ocorre não é conhecido no entanto, sabe-se que a família do recetor 5-HT2A está associada a transtornos do humor, como esquizofrenia, transtorno obsessivo-compulsivo e depressão, não sendo, por isso, de espantar os resultados obtidos (306).

- **Recetor Constitutivo de Androstano (CAR)**

Sarfo *et al.* (2013) foram os primeiros a examinar o impacto das variantes do recetor CAR sobre a exposição ao efavirenz, porém apenas a população do Gana foi avaliada (308). Observaram uma tendência para a associação entre a concentração plasmática de efavirenz e a presença da variante

540 C>T do gene CAR, contudo a presença da variante não influenciou significativamente a exposição ao fármaco nesta população (308).

Ainda assim, e bastante frisado pelos autores, deve notar-se que a presença desta variante na amostra estudada era rara e que, ainda assim, se observou uma tendência, apesar de ligeira, da acumulação de fármaco. Desta forma é realçada a importância de pesquisas mais aprofundadas relacionadas com este gene e com o efavirenz, de modo a que a mecânica fique mais clara (308).

3.5.3. Inibidores da Protease

3.5.3.1. Atazanavir

- **CYP3A5 e Recetor Pregnano X (PXR)**

A principal via de metabolismo do atazanavir é a enzima CYP3A4/5. Estudos demonstram que a expressão determinada geneticamente de CYP3A5 representa uma depuração de atazanavir mais rápida e uma menor concentração plasmática mínima (257).

Kile *et al.* (2012) estudaram três polimorfismos no CYP3A5, onde em todos eles, a homozigotia para qualquer um dos SNP está associada a grandes reduções na expressão da proteína hepática CYP3A5 em comparação com o alelo *1: CYP3A5*3 (6986 A>G), CYP3A5*6 (14690 G>A) e CYP3A5*7 (inserção T na posição 27131-32). Para este citocromo os indivíduos foram classificados em expressores e não expressores de CYP3A5. Associados a estas mutações, foram ainda estudados efeitos a nível de alterações genéticas no PXR (gene NR112): 63396 C>T, 44477 T>C e 69789 A>G, onde apenas o polimorfismo PXR 63396 C>T revelou importância (257).

Este estudo identificou uma interação entre o PXR 63396 C>T e o grupo de expressores de CYP3A5. Os não-expressores de CYP3A5 com o genótipo homozigota referência PXR (CC) apresentavam uma depuração 37% mais lenta comparativamente aos que expressavam o genótipo CT ou TT. Por outro lado, os expressores de CYP3A5 que manifestavam o genótipo CC do PXR possuíam uma depuração cerca de 63% mais rápida do que aqueles que detinham os genótipos CT ou TT (257).

Segundo pesquisas anteriores, o PXR é um fator de transcrição que regula enzimas metabolizadoras e transportadores de fármacos, como é o caso do CYP3A5. Os indivíduos homozigotas variante (TT) apresentam uma maior indução deste fator de transcrição e, por isso, maior regulação e, conseqüente, expressão do CYP3A5 (257).

Posto isto, seria de esperar que para os não-expressores do CYP3A5, a indução do fator PXR fosse pouco relevante, dado que, independentemente de haver uma maior regulação e conseqüente

expressão de CYP3A5, este citocromo é não funcional e, por isso, a metabolização por esta enzima irá ser sempre deficiente, originando uma menor depuração de fármaco e, por consequência, uma maior concentração plasmática do composto não metabolizado. O oposto acontece com os expressores de CYP3A5. Como há expressão do citocromo, a homozigotia variante do PXR (TT) irá conduzir a uma maior indução de CYP3A5 e, assim, uma maior metabolização e posterior eliminação de fármaco (257).

- **UGT1A1**

O atazanavir atua como um inibidor da UGT e esta enzima é responsável pela conjugação hepática da bilirrubina. Assim, a maioria dos doentes tratados com atazanavir apresentam níveis elevados de bilirrubina, podendo atingir o terceiro e quarto grau de gravidade, originando a descontinuação da terapêutica antirretroviral com este fármaco (258).

A UGT1A1, a principal enzima da subfamília da UGT1A, é predominantemente expressa no fígado e no trato gastrointestinal e é fundamental para a eliminação eficaz de bilirrubina, o principal subproduto do catabolismo do grupo heme. A atividade reduzida da UGT1A1, seja por atraso no desenvolvimento em recém-nascidos, por variação genética ou por inibição catalítica causada por outras moléculas, como por exemplo fármacos, resulta na acumulação de bilirrubina não conjugada (indireta) no sangue e nos tecidos. Esta abundância e aglomeração de bilirrubina no organismo pode levar a efeitos neurológicos adversos graves e, por esse motivo, estar atento a possíveis sinais e/ou sintomas que possam aparecer é fundamental (258,259).

A variante genética que mais frequentemente afeta a função de UGT1A1 é um polimorfismo de repetição do dinucleótido TA (rs8175347), que varia de cinco a sete repetições TA. As repetições TA estão localizadas 53 nucleótidos a montante do início da tradução. O alelo de tipo selvagem (UGT1A1*1) tem seis (TA) repetições. O TA₇ (UGT1A1*28) é um dos polimorfismos frequentes, reconhecido como uma variante genética causal da Síndrome de *Gilbert*. Os estudos demonstram que o alelo TA₇ (UGT1A1*28) leva a uma menor transcrição génica do que o alelo referência (UGT1A1*1), sendo que indivíduos TA₇/TA₇ se encontram em maior risco de ocorrência de bilirrubinemia do que indivíduos TA₆/TA₇. A prevalência do alelo UGT1A1*28 varia de 9% a 56%, dependendo das populações, sendo a prevalência maior em africanos e menor em caucasianos (259).

Dado o atazanavir ser um inibidor da UGT1A1, indivíduos que apresentem o alelo que leva a uma menor expressão enzimática e, conseqüentemente, a uma menor atividade da enzima são os que estão em maior risco, sobretudo se forem homozigotas variante. Deste modo, segundo as recomendações das diretrizes de tratamento do VIH, o teste de polimorfismo UGT1A1 deve ser realizado antes da administração inicial de um regime antirretroviral com prescrição de atazanavir (259).

Segundo Panagopoulos *et al.* (2017), a hiperbilirrubinemia indireta associada ao atazanavir não indica lesão hepática, porém alguns doentes não recebem o fármaco para evitar a possibilidade de desenvolvimento de icterícia (259).

Atentando às recomendações “*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing*” publicadas em 2016, nos EUA, somente os indivíduos considerados metabolizadores fracos, ou seja, doentes com dois alelos que representem uma função diminuída da enzima UGT1A1, como é exemplo, o alelo *28, é que manifestam uma elevada probabilidade (de 20 a 60%) de descontinuação do atazanavir devido ao desenvolvimento de hiperbilirrubinemia. Deste modo, nestes doentes, deverá ser considerado um agente alternativo ao atazanavir especialmente quando o desencadeamento de icterícia é umas principais preocupações no doente VIH-positivo (258).

3.5.3.2. Darunavir

- **CYP3A5**

Belkhir *et al.* (2016) efetuaram um estudo ($n = 135$) para avaliar o impacto da perda de função do alelo CYP3A5*3 (rs776746, 6986 A>G) nas concentrações plasmáticas de darunavir. Indivíduos homocigotas portadores do alelo variante (*3) não expressam a enzima CYP3A5, contrariamente aos portadores do alelo *1 (indivíduos expressores de CYP3A5), devido à criação de um codão *stop* prematuro, dando origem à tradução de uma proteína não funcional. Para além deste alelo variante, existem mais dois que resultam em proteínas não funcionais: o alelo *6 e o alelo *7 (263).

A distribuição dos polimorfismos no CYP3A5 variam muito em todo o mundo, sendo a frequência do alelo *3 bastante diferente entre as grupos populacionais. O alelo CYP3A5*3 encontra-se frequentemente na população caucasiana, mas é raro na população africana (263). Na amostra foram incluídos caucasianos, africanos e sul americanos e do total 45% dos doentes foram classificados como expressores de CYP3A5 (CYP3A5 1/1 e 1/3), onde as frequências alélicas para o *1 foram 77,6% e 9,4% em doentes africanos e caucasianos, respetivamente. Ao considerar-se toda a coorte, concluiu-se que a presença do alelo variante para o CYP3A5 não influenciou significativamente a concentração plasmática de darunavir (263).

- **Interações medicamentosas**

No mesmo estudo foi avaliado o efeito da administração concomitante de darunavir com etravirina, um fármaco para terapêutica antirretroviral do VIH aprovado nos EUA e não incluído nesta RSL por não apresentar AIM em Portugal (263).

Neste sentido, 50% dos doentes que receberam os dois fármacos ($n=16$) eram expressores de CYP3A5 e, nestes casos, já foi observada uma concentração plasmática significativamente inferior para expressores de CYP3A5 comparativamente aos não-expressores. Isto sugere que, em doentes expressores, a etravirina tem capacidade de indução dirigida ao CYP3A5 (263).

Assim, a etravirina aumenta a metabolização de darunavir, porém apenas nos expressores de CYP3A5, destacando-se a ideia de que estes doentes são aqueles que apresentam um maior risco de alcançarem concentrações plasmáticas infra terapêuticas de darunavir quando o fármaco etravirina é incluído no regime terapêutico. Sabendo que a maioria das pessoas de origem africana são expressores do CYP3A5, esta observação pode ser clinicamente relevante nesta população, pelo facto de estarem em risco de exibir concentrações plasmáticas abaixo da faixa terapêutica (263).

Este estudo é uma boa ilustração de uma interação medicamentosa baseada em genótipo que também pode ter consequências consideráveis se traduzida para outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A5. De forma mais geral, essas informações podem ajudar as equipas multidisciplinares que acompanham os doentes VIH-positivos a compreender a relação entre o grupo populacional de origem e a predisposição à resposta aos medicamentos, a fim de melhorar a efetividade da terapêutica (263).

3.5.4. Inibidores da Integrase

3.5.4.1. Dolutegravir

- **Transportador de Catiões Orgânico 2 (OCT2; ou SLC22A2)**

O OCT2 é um transportador expresso em células tubulares renais e encontra-se amplamente espalhado pelo SNC, por exemplo, em corpos celulares neuronais e membranas pré-sinápticas, e no plexo coróide – estrutura encontrada nos ventrículos do sistema nervoso onde é produzida a maior parte do líquido cefalorraquidiano. Encontra-se extensivamente expresso em todo o prosencéfalo, especialmente nas estruturas anatómicas do sistema límbico, e participa na recaptção pós-sináptica dos neurotransmissores extraneuronais (261).

Através de observações clínicas, o dolutegravir demonstrou inibir a função do OCT2 e vários sintomas neuropsiquiátricos foram relatados com o uso deste fármaco, o que já seria de esperar dada a ligação do recetor OCT2 ao SNC (261).

Neste sentido e para comprovar o já clinicamente observado, Borghetti *et al.* (2018) estudaram a influência do polimorfismo SLC22A2 808 C>A (rs316019), caracterizado por uma única mudança de aminoácido (uma substituição de uma serina por uma alanina), nos sintomas neuropsiquiátricos relatados pelos doentes com dolutegravir instituído. De frisar que na coorte analisada ($n=203$) o

genótipo AA não se manifestou em nenhum dos doentes, sendo que todos eles ou seriam homozigotas CC (84,2% da amostra total) ou heterozigotas CA (261).

Borghetti *et al.* (2018) concluíram que o genótipo CA está associado a valores anormais de alterações psíquicas, avaliadas através de um questionário, nomeadamente, ansiedade, hostilidade e cefaleias de grau moderado a intenso. Por sua vez, as maiores concentrações plasmáticas de dolutegravir também foram associadas a hostilidade e psicoticismo – padrão de personalidade caracterizado por agressividade e hostilidade interpessoal. Outros sintomas psiquiátricos, especialmente distúrbios do sono e ideação suicida não foram observados. De ressaltar que outros SNP ou polimorfismos no SLC22A2 não foram associados a alterações da concentração plasmática de dolutegravir (261).

Os portadores do genótipo CA exibiram maior risco de apresentar valores anormais de alterações psíquicas, sobretudo por estarem mais propensos a relatar pontuações patológicas de ansiedade e hostilidade, assim como cefaleias moderadas a intensas nas últimas quatro semanas que antecederam a resposta ao questionário. Perante os factos, podemos dizer que indivíduos heterozigotas CA se encontram mais suscetíveis ao aparecimento de RAM causadas pelo dolutegravir, facto que apresenta dois motivos em simultâneo: um deles é o facto do dolutegravir ter capacidade inibitória do transportador em causa, acumulando o fármaco e levando ao aparecimento das reações referidas; e o outro é o facto do genótipo CA estar associado a uma menor função do transportador, fazendo com que estes indivíduos sejam intrinsecamente, por si só, mais suscetíveis ao aparecimento de sintomas ligados aos SNC, como a ansiedade. Com o culminar destes dois fatores, os indivíduos CA que tomem dolutegravir, irão ter uma maior risco de desenvolvimento de RAM associadas ao SNC e, conseqüentemente, maior risco de descontinuação da terapêutica ou não adesão ao tratamento farmacológico (261).

- **UGT1A1**

Sabe-se que o dolutegravir é metabolizado principalmente pela enzima de fase II UGT1A1 e pelo citocromo P450 3A4. Contudo, estudos farmacogenómicos relacionados com o CYP3A4 ainda precisam de ser realizados, de modo a avaliar a influência de polimorfismos genéticos na segurança e na efetividade da terapêutica com dolutegravir, motivo pelo qual não é discutido neste trabalho (262).

A atividade da enzima UGT1A1 depende do número de repetições timina-adenina (TA) na região promotora da caixa TATA do gene UGT1A1. Inserções ou deleções nesta região do gene resultam em repetições de TA, que diferem das seis repetições presentes no alelo tipo selvagem. Assim, até ao momento foram referidas associações entre as variantes UGT1A1*6 (rs4148323) e UGT1A1*28 (rs8175347) e os parâmetros farmacocinéticos aumentados do dolutegravir e, por isso, mais reações adversas surgiram documentadas (262).

O alelo *28 caracteriza-se por uma menor transcrição da enzima UGT1A1, devido às sete repetições TA na caixa TATA. Deste modo, o genótipo homozigota UGT1A*28 (TA₇) define-se por uma menor transcrição da enzima UGT1A1 e, por isso, menor atividade enzimática, comparativamente a doentes heterozigotas ou homozigotas referência. Por convenção universal, os indivíduos homozigotas *28 são designados metabolizadores fracos e os heterozigotas chamados de metabolizadores intermédios (262).

Doentes heterozigotas ou homozigotas para o alelo *28 são, teoricamente, mais predispostos ao desenvolvimento de RAM, por metabolizarem menos o fármaco e este ficar acumulado a nível da circulação sanguínea, observando-se este facto no caso do dolutegravir. Um aumento estatisticamente significativo na exposição ao dolutegravir foi encontrado em portadores de UGT1A1*28 (rs8175347), sobretudo naqueles que manifestam o fenótipo metabolizador fraco, já que apresentam uma menor capacidade de conjugação do dolutegravir, dificultando, desta forma, a eliminação do composto, levando à manifestação de maiores concentrações plasmáticas do fármaco (262).

- **Proteína de Resistência ao Cancro de Mama (BCRP; ou ABCG2)**

O dolutegravir é também um substrato do transportador de efluxo BCRP e Elliot *et al.* (2019) demonstraram que o polimorfismo ABCG2 421 C>A (rs2231142) estava associado a um aumento de 28% da concentração plasmática máxima de dolutegravir nos indivíduos que expressavam o fenótipo homozigota variante (262).

Posto isto, podemos constatar que homozigotas variantes AA, na posição 421, para o ABCG2, têm uma menor atividade do transportador, levando ao aumento das concentrações do fármaco, dado que este fica acumulado, o que poderá levar ao aumento da ocorrência de reações adversas e posterior descontinuação da terapêutica (262).

- **Recetor Pregnano X (PXR; ou NR1I2)**

Quanto ao PXR, os resultados obtido por Elliot *et al.* (2019) deverão ser interpretados com cautela e confirmados por estudos posteriores.

Contrariamente ao esperado e à semelhança do observado no BCRP, o polimorfismo no PXR 63396 C>T (rs2472677) demonstrou, entre os homozigotas variante, um aumento de 24% na concentração plasmática máxima de dolutegravir e um aumento de 27% da AUC de 24h. Este resultado é surpreendente dado que o genótipo TT aumenta a expressão do recetor PXR que, por sua vez, seria de esperar que resultasse numa maior expressão de UGT1A1, BCRP e CYP3A4 e, por isso, em menores concentrações de dolutegravir (262).

- **Combinações de genótipos**

Elliot *et al.* (2019) demonstraram uma associação farmacogenética entre a farmacocinética do dolutegravir e as variantes nos genes ABCG2, UGT1A1 e NR1I2, sobretudo quando combinados (262).

Doentes homozigotas variante para o PXR (NR1I2 63396 C>T) e UGT1A1*28 exibiram um aumento de 43% da concentração plasmática máxima de dolutegravir e um aumento de 39% na AUC de 24h, concluindo-se que a combinação destes genótipos conduz a uma acumulação de fármaco no organismo, pelo facto das enzimas se encontrarem com uma função reduzida (262).

Semelhantemente, quando o alelo UGT1A1*28 foi combinado com a variante do NR1I2 63396C>T, houve um aumento de 79% na AUC de 24h e um aumento de 47% na concentração plasmática máxima de dolutegravir (262).

Do mesmo modo e curiosamente, quando ABCG2 421 C>A foi combinado com NR1I2 63396 C>T, os indivíduos homozigotas para a variante em ambos os genes mostraram um aumento significativo de 43% na concentração plasmática máxima de dolutegravir, reforçando, uma vez mais, a sugestão de um conjunto cuidadosamente definido de SNP como um possível grupo de biomarcadores genómicos úteis para a determinação de parâmetros farmacocinéticos deste fármaco (262).

3.5.5. Antagonistas dos Recetores CCR5

3.5.5.1. Maraviroc

- **Polipeptídeo de Transporte de Aniões Orgânico 1B1 (OATP1B1; ou SLCO1B1)**

O OATP1B1 é responsável pela captação hepática de vários xenobióticos, incluindo fármacos antirretrovirais. Estudos *in vitro*, utilizando oócitos de *Xenopus laevis*, demonstraram que a concentração de maraviroc é dependente da expressão de OATP1B1, indicando que o fármaco maraviroc é substrato do transportador OATP1B1. Com vista a confirmar tal observação, usou-se um inibidor específico do transportador OATP1B1 – a ciclosporina A – e obteve-se uma diminuição significativa na taxa de absorção de maraviroc, confirmando, efetivamente, que o fármaco maraviroc é realmente um substrato de OATP1B1 (264).

In vitro, o polimorfismo SLCO1B1 521 T>C já tinha sido anteriormente correlacionado com uma diminuição da captação de vários substratos, enquanto *in vivo*, se observaram várias diferenças na farmacocinética. Com vista a confirmar tal facto, Siccardi *et al.* (2010) avaliaram a associação do polimorfismo em causa (SLCO1B1 521 T>C) com as concentrações plasmáticas do maraviroc. Observou-se que os doentes que eram heterozigotas (genótipo TC) para SLCO1B1 521 T>C ($n=12$)

tiveram uma concentração de fármaco mais elevada do que os indivíduos homocigotas para o alelo de referência (TT), independentemente do regime terapêutico contendo maraviroc administrado (264).

A magnitude dos efeitos detetados e relacionados com o polimorfismo em questão são comparáveis aos resultados já observados noutros estudos, nos quais os genótipos 521 TC ou CC foram correlacionados com concentrações plasmáticas aumentadas de outros substratos OATP1B1, como fexofenadina, sinvastatina, pitavastatina, atorvastatina, rosuvastatina, pravastatina e lopinavir (264).

3.5.6. Associação de Fármacos Antirretrovirais

3.5.6.1. Atazanavir + Efavirenz

- **CYP2B6**

Tal como já discutido anteriormente, o efavirenz é predominantemente metabolizado pelo CYP2B6, uma enzima altamente polimórfica, sendo que doentes com certas variantes genéticas podem apresentar um risco aumentado de desenvolver RAM ao nível do SNC (260).

Desta forma, um defeito a nível do CYP2B6, no caso o polimorfismo 516 G>T, estudado por Poblete *et al.* (2021), leva a que haja uma redução da atividade enzimática a nível deste citocromo, originando o fenótipo de metabolizador lento. Assim, as concentrações plasmáticas do fármaco são mais altas do que o esperado, originando a acumulação do mesmo, o que conseqüentemente leva à ocorrência dos efeitos adversos sentidos a nível do SNC. Neste sentido, a eventualidade de ocorrência de efeitos adversos é mais provável em metabolizadores lentos, comparativamente aos intermédios e aos rápidos. Quanto maior for a dose administrada, mais graves são os efeitos adversos associados ao SNC (como pesadelos, insónias, ansiedade e tentativas de suicídio), uma vez que há uma concentração mais alta do fármaco (260).

Nesse caso, para os doentes que apresentam o fenótipo de metabolizadores lentos, e de modo a evitar o aparecimento de reações adversas e posterior descontinuação do fármaco, recomenda-se que o início do tratamento combinado com o efavirenz ocorra em dose reduzida de 400 ou 200 mg/dia, ao invés dos habituais 600 mg/dia (260).

- **UGT1A1**

Quanto à UGT1A1, a principal enzima da subfamília UGT1A, expressa-se sobretudo a nível do fígado e do trato gastrointestinal, sendo fundamental para a conjugação (metabolização) da bilirrubina e de alguns fármacos. A atividade enzimática reduzida da UGT1A1 por meio de variações genéticas ou por inibição catalítica de fármacos resulta no acúmulo de bilirrubina não conjugada (indireta) no sangue e nos tecidos (260).

O atazanavir inibe a UGT1A1, levando à acumulação de bilirrubina não conjugada e consequente desenvolvimento de icterícia que, posteriormente, poderá evoluir para casos clínicos mais graves, como por exemplo, lesão cerebral denominada encefalopatia bilirrubínica (260).

Sabe-se que a presença de sete repetições do dinucleótido TA no promotor do gene que codifica para a UGT1A1 – polimorfismo conhecido por TA7 ou UGT1A1 *28 – causa uma redução da transcrição do gene, comparativamente à referência que apresenta somente seis repetições TA (TA6 ou UGT1A1*1), levando a que haja menos enzima transcrita e, consequentemente traduzida. Acredita-se que este fenómeno de redução da transcrição seja devido a uma menor afinidade de ligação dos fatores de transcrição ao promotor do gene UGT1A1 (260).

Deste modo, o risco de interrupção da terapêutica devido a reações como o aparecimento de bilirrubina é maior entre os indivíduos que transportam o alelo UGT1A1*28, sobretudo se forem homozigotas, pelo facto de apresentarem menos enzima e, por isso, terem uma função diminuída. É importante destacar que a variante UGT1A1*6 também está associada a uma função enzimática reduzida e pode ser relevante, porém a sua frequência, sobretudo em populações de descendência não asiática, é extremamente baixa (260).

Neste sentido, as diretriz aconselham a aplicação do teste farmacogenómico antes da prescrição do atazanavir (260).

- **Combinação de Genótipos**

Poblete *et al.* (2021) estudaram a associação entre as RAM ligadas ao efavirenz e/ou atazanavir e a presença dos polimorfismos genéticos, apresentados anteriormente em doentes acompanhados num hospital público no Chile. Doze tipos de RAM foram registadas, sendo que a hiperbilirrubinemia foi a mais frequente (26,04%), sendo observada em 61,11% dos doentes tratados com atazanavir. Quanto ao desconforto gastrointestinal foi observado em dezoito doentes (75%) e RAM do SNC estavam presentes em quinze indivíduos (15,63%). Foi ainda observado que algumas RAM ocorrem de forma transversal em doentes com terapia antirretroviral instituída, como distúrbios gastrointestinais e cefaleias, enquanto outras são mais específicas para um determinado grupo de indivíduos (260).

Ficou assim demonstrado que RAM que levem ao desenvolvimento de toxicidade a nível do SNC são praticamente específicos de doentes tratados com efavirenz e que sejam portadores homozigotas da variante CYP2B6 516 G>T (rs3745274), ou seja, indivíduos TT. A mesma situação foi observada com o atazanavir onde se demonstrou uma associação significativa entre o risco de desenvolvimento de hiperbilirrubinemia moderada a grave em doentes portadores do alelo UGT1A1*28 (260).

Por outro lado, apesar de ter sido bastante comum a ocorrência de RAM gastrointestinais em doentes com terapêutica antirretroviral instituída, os polimorfismos CYP2B6 516 G>T (rs3745274) e UGT1A1*28, não foram associadas às mesmas, nem ao desenvolvimento de cefaleias e febre (260).

Os doentes simultaneamente portadores do alelo mutado do CYP2B6 (no caso, genótipo GT ou TT) e do alelo UGT1A1*28 apresentam uma probabilidade maior de experienciar efeitos adversos, quer a nível do SNC quer do aumento da bilirrubina sistémica. Indivíduos portadores dos dois alelos UGT1A1*28 apresentam níveis de hiperbilirrubinemia muito mais elevados do que indivíduos que manifestam apenas um alelo variante e outro referência, pelo facto de não terem enzima capaz de conjugar a bilirrubina e esta ficar acumulada no sangue na forma não conjugada (260).

3.5.6.2. Lopinavir + Ritonavir

- **CYP3A**

A coformulação de lopinavir com ritonavir, em baixa dosagem, aumenta a exposição ao lopinavir pelo facto de haver uma inibição do metabolismo a nível intestinal e hepático, mediado pelo CYP3A e pelo transporte pela gp-P, respetivamente (265).

Lubomirov *et al.* (2010) estudaram a influência de vários polimorfismos na depuração e na eliminação do lopinavir associado ao ritonavir. Quanto ao CYP3A foi estudada a mutação com o código rs6945984, sendo esta associada a uma diminuição da função enzimática do citocromo em causa. Na presença deste polimorfismo, sobretudo se o individuo fosse homozigota variante, estes investigadores observaram uma diminuição da depuração da associação farmacológica lopinavir+ritonavir. Caso o doente fosse portador de outros alelos variantes dos polimorfismos estudados, a eliminação do fármaco era ainda menor (265).

Assim, e devido aos poucos dados existentes sobre este citocromo na metabolização e na eliminação da associação farmacológica em causa, podemos, com poucas certezas, referir que o polimorfismo estudado, por levar a uma menor atividade enzimática, leva a um aumento da concentração plasmática de fármaco e uma menor eliminação do mesmo, aumentando a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, devido à acumulação de fármaco no organismo. Para além do mais, a coformulação de lopinavir com ritonavir, tal como referido inicialmente, inibe o CYP3A, sendo este mais um fator para o aumento da concentração de fármaco no sangue (265).

Contudo, de modo a comprovar os dados referidos por Lubomirov *et al.* (2010) outros estudos deverão ser realizados para posteriormente se retirarem conclusões que possam ser implementadas na prática clínica.

- **Polipeptídeo de Transporte de Aniões Orgânico 1B1 (OATP1B1; ou SLCO1B1)**

O gene SLCO1B1 codifica o transportador de captação OATP1B1, localizado na membrana basolateral dos hepatócitos, responsável por auxiliar a entrada de fármacos nas células, antes do processo de metabolização e/ou excreção. Portanto, as variantes no SLCO1B1 podem afetar a farmacocinética de moléculas que sejam extensivamente metabolizadas por enzimas citocromo, como é o caso do lopinavir, explicando assim o aumento das concentrações plasmáticas. Uma das variantes mais estudada nesse gene designa-se rs4149056, também conhecida pela variante 5 (SLCO1B1*5), e está associada a uma atividade defeituosa no transporte das moléculas, prejudicando o seu movimento a nível da superfície celular. A mutação, localizada no exão 5, classifica-se como um SNP não silencioso (521 T>C) e está associada à diminuição da captação e do transporte de substratos do SLCO1B1 (265).

Nos estudos de Lubomirov *et al.* (2010), verificou-se que indivíduos homocigotas SLCO1B1*5 exibem uma redução de 15% na depuração de lopinavir. Estes dados encontram-se de acordo com observações publicadas que revelam um aumento da exposição plasmática a estatinas, anti-hipertensivos e anticancerígenos, em portadores desta variante (265).

Estes autores realizaram ainda estudos acerca de um outro polimorfismo no SLCO1B1, com um efeito enzimático contrário ao relatado anteriormente. A variante SLCO1B1*4, codificada por rs11045819, induziu uma duplicação da depuração de lopinavir, sendo que no estudo realizado, os indivíduos homocigotas SLCO1B1*4 manifestaram um aumento de 95% na depuração do fármaco. Assim, Lubomirov *et al.* (2010) concluíram que a presença do alelo *4 está relacionado com um aumento de função enzimática no transportador OATP1B1 e que há uma especificidade de substrato alterada, com uma maior afinidade do transportador pelos seus substratos (265).

Perante os factos apresentados, a identificação de dois SNP funcionais no gene SLCO1B1 e que estão associados a efeitos opostos na depuração de lopinavir, constitui uma forte indicação da relevância deste transportador na associação farmacológica em causa (265).

- **Proteína associada à Resistência de Múltiplos Fármacos 2 (MRP2; ou ABCC2)**

O lopinavir também é relatado como substrato e o ritonavir como substrato e indutor do ABCC2. O gene ABCC2 codifica a proteína MRP2, um transportador de efluxo da família MRP, associada à resistência de múltiplos fármacos. O MRP2 encontra-se localizado nas membranas dos hepatócitos e nas membranas apicais dos enterócitos intestinais (265).

Diversas variações foram encontradas para este gene. Exemplificando, a mutação rs717620 foi associada à diminuição da atividade do promotor, que por sua vez leva a uma menor expressão de ARNm e, conseqüentemente, diminui o conteúdo de proteína duodenal. Portanto, espera-se que os

níveis plasmáticos das moléculas substrato do MRP2 aumentem como resultado da expressão diminuída deste transportador. Esta variante foi correlacionada com alterações nos parâmetros farmacocinéticos do irinotecano, ácido micofenólico, metotrexato, indinavir e tenofovir. O estudo acerca desta variação foi aprofundado, observando-se que os indivíduos homocigotas para variante do MRP2 têm uma redução de 40% na depuração do lopinavir. Assim sendo, a mutação rs717620 no ABC2 leva a uma diminuição da função do transportador MRP2 e, conseqüentemente, a um aumento da concentração plasmática de fármaco (265).

3.5.6.3. Atazanavir + Ritonavir

- **CYP3A5**

O atazanavir e o ritonavir são metabolizados, principalmente, pelo citocromo P450 3A (CYP3A). O polimorfismo no CYP3A5 6986 A>G, conhecido pela variante *3, resulta em baixa expressão de proteína CYP3A5 e, por consequência, numa diminuição do metabolismo da associação farmacológica em causa, originando um aumento das concentrações plasmáticas. Os estudos têm demonstrado que doentes portadores do genótipo *3/*3 manifestam uma eliminação mais baixa e concentrações plasmáticas mais elevadas, sobretudo, de atazanavir (267).

Singh et al. (2019) referem que, no caso de ambos os fármacos, atazanavir e ritonavir, a média da relação concentração-dose (RCD) entre os doentes que manifestam o genótipo GG, homocigotas variante, do CYP3A5 é significativamente maior do que naqueles com o genótipo AG ou AA. Quando os genótipos do 6986 A>G do CYP3A5 foram categorizados em dois grupos de acordo com a expressão génica, expressores (AA e GA) e não expressores (GG), a RCD média dos fármacos foi significativamente maior entre os doentes não expressores de CYP3A5 comparativamente aos expressores (267).

Assim, a presença do *3 alelo causa uma diminuição na atividade do CYP3A5, levando a uma menor depuração e a níveis plasmáticos mais elevados dos fármacos em questão, aumentando, assim, o risco de toxicidade (267).

- **Recetor Pregnano X (PXR; ou NR1I2)**

O PXR é um fator de transcrição nuclear que, como sensor primário de *stress* de xenobióticos e endobióticos, influencia a expressão da gp-P, assim como de outras enzimas, como citocromos (p.e. CYP3A4) e outros transportadores (266).

Os estudos existentes até ao momento, relativamente a este fator de transcrição, não são concordantes. Estudos que investigaram o efeito de NR1I2 63396 C>T em concentrações de atazanavir

não potenciadas com ritonavir mostraram que os doentes com o genótipo TT tinham uma depuração mais elevada e menores concentrações mínimas de atazanavir. Por outro lado, esta relação não foi observada noutras investigações, sobretudo, quando o uso de atazanavir foi combinado com o ritonavir, estando de acordo com os resultados obtidos pela equipa Singkham *et al.* (2019) (266).

Deste modo, podemos prever que, possivelmente, a falta da associação observada por estes investigadores é devida ao efeito do reforço do ritonavir, que pode mascarar o efeito de NR112 63396 C>T na metabolização e eliminação de atazanavir e ritonavir (266).

Já D'Avolio *et al.* (2014) identificaram outros dois polimorfismos, na posição 7635 e 44477, relacionado com PXR e o comportamento farmacocinético do atazanavir e ritonavir: 7635 A>G e 44477 T>C. Doentes com o genótipo TC ou CC, na posição 44477, manifestaram concentrações intracelulares de ritonavir maiores em comparação com doentes homozigotas referência. A mesma analogia foi observada para o polimorfismo na posição 7635: concentrações mais elevadas de ritonavir em doentes AG ou GG, comparativamente a indivíduos AA (266).

Deste modo, podemos antecipar que os polimorfismos variantes NR112 A>G e NR112 44477 T>C estão associados a uma maior função enzimática do PXR, induzindo uma maior expressão de CYP3A4, gp-P e outros transportadores ou enzimas, de modo que o atazanavir e o ritonavir são mais rapidamente metabolizados e eliminados e, por isso, apresentam menores concentrações plasmáticas e intracelulares. Ligado a isto, haverá menos probabilidade de ocorrência de reações adversas, porém maior risco de inefetividade terapêutica, já que os indivíduos apresentam concentrações subterapêuticas de fármaco (266).

- **Polipeptídeo de Transporte de Aniões Orgânico 1B1 (OATP1B1; ou SLCO1B1)**

A maioria dos IP, como é o caso do atazanavir e do ritonavir, são substratos do transportador de influxo OATP1B1, igualmente conhecido por SLCO1B1 (gene que codifica o OATP1B1). Assim, polimorfismos no SLCO1B1 podem reduzir a captação hepática por parte dos transportador OATP1B1 e diminuir o metabolismo destes fármacos, levando a menor depuração e a maiores concentrações plasmáticas (266,267).

Posto isto e no seguimento do observado para o CYP3A5, Singkham *et al.* (2019) relataram conclusões semelhantes para o polimorfismo SLCO1B1 521 T>C. Os doentes que com o genótipo TC ou CC (homozigotas variante) apresentaram concentrações de atazanavir e de ritonavir maiores em comparação com os indivíduos com o genótipo TT (homozigotas variante). Estes resultados são consistentes com estudos anteriores que relataram concentrações plasmáticas mais elevadas de lopinavir em doentes com genótipo TC ou CC para polimorfismos no SLCO1B1, na posição 521 (267).

Para além disto, existem estudos que defendem que o polimorfismo SLCO1B1 521 T>C leva a maiores concentrações intracelulares e plasmáticas de ritonavir, no caso de indivíduos com o genótipo TC ou CC, afetando, subsequentemente as concentrações de atazanavir por meio do efeito inibidor do ritonavir (267).

Já em 2014, D'Avolio *et al.* (2014) tinham comprovado que indivíduos com genótipos TC ou CC para o SNP OATP1B1 521T>C apresentavam níveis de atazanavir e ritonavir significativamente mais altos do que os doentes com genótipo TT. Neste estudo chegou-se à conclusão de que o SNP em causa afeta tanto as concentrações plasmáticas como as intracelulares, sobretudo, de ritonavir (266).

- **Glicoproteína P (gp-P; ou ABCB1)**

As gp-P são transportadores amplamente expressos que influenciam a biodisponibilidade e a eliminação de muitos fármacos, bem como a sua entrada para as células-alvo. O gene ABCB1 codifica o transportador transmembranar em causa e é responsável por expulsar moléculas exógenas das células, sendo que a maioria dos IP são substratos deste transportador (266).

Dos vários polimorfismos existentes no gene ABCB1, foram identificadas duas mutações, na posição 2677 e 3435, as quais se encontram associadas à variabilidade da gp-P: ABCB1 3435 C>T e ABCB1 2677 G>T. No caso dos IP, o polimorfismo ABCB1 de maior interesse, segundo vários estudos, será a mutação na posição 3435, por ir afetar a atividade dos fármacos em causa. Porém, D'Avolio *et al.* (2014) demonstraram que o polimorfismo na posição 2677 também apresenta relevância nos resultados da concentração de fármacos antirretrovirais (266). Estes autores observaram uma correlação direta, estatisticamente significativa entre as concentrações plasmáticas de atazanavir e ritonavir e os polimorfismos na gp-P, concluindo-se que o transportador referido influencia, especialmente, a disposição do atazanavir. Os utentes homozigotas TT para a posição 2677 apresentaram concentrações plasmáticas de atazanavir mais elevadas comparativamente com indivíduos GG ou GT e os mesmos mostraram, ainda, uma diminuição não significativa da concentração intracelular (266).

Estes dados levam a crer que indivíduos homozigotas para a variante apresentam uma maior atividade do transportador ABCB1, justificando deste modo o porquê das concentrações intracelulares serem mais baixas e as plasmáticas mais elevadas, visto que a gp-P promove ativamente a saída da substância (no caso, os IP) do interior para o exterior da célula (266).

3.5.6.4. Tenofovir + Emtricitabina

- **Proteína associada à Resistência de Múltiplos Fármacos 2 (MRP2; ou ABCC2)**

Localizados na membrana apical e basolateral dos túbulos contorcidos proximal e distal renais, o grupo de transportadores de efluxo dependentes de trifosfato de adenosina (ATP) designado ABCC (MRP) é essencial na excreção urinária de fármacos. Assim, a alteração ou modulação destes transportadores pode alterar a farmacocinética dos xenobióticos e, conseqüentemente, afetar a segurança e/ou efetividade do fármaco (275).

O tenofovir é excretado de forma inalterada por filtração glomerular e secreção tubular ativa por meio de transportadores renais. Do mesmo modo, a emtricitabina também é excretado sob forma não alterada, predominantemente, pelos rins, porém a excreção é influenciada, sobretudo, pelo transportador ABCC2 em mulheres grávidas e no pós-parto (mulheres puérperas) (275).

Gini *et al.* (2018) relataram pela primeira vez a relação entre a farmacogenômica e a exposição à emtricitabina. O alelo T (alelo referência), ligado ao polimorfismo ABCC2 154962860 T>C, foi associado a concentrações plasmáticas mais elevadas de emtricitabina, independentemente da gravidez, levando a crer que a presença do alelo variante ajuda na eliminação do fármaco. Assim, o alelo T leva a menor probabilidade de ocorrência de efeitos adversos, contudo a uma maior possibilidade de não alcance da supressão virológica e, conseqüentemente, falta de efetividade terapêutica (275). Ainda assim, perante os factos apresentados, este revelou algumas contraindicações, pelo que mais investigações deverão ser efetuadas nesta área para comprovar o anteriormente descrito (275).

- **Populações Especiais – Grávidas**

Para o tratamento e a prevenção da transmissão vertical do VIH durante a gravidez utiliza-se como base da terapêutica, a associação tenofovir e emtricitabina, em combinação com um terceiro agente de uma classe diferente.

Gini *et al.* (2018) descobriram que a gravidez diminui a concentração plasmática de tenofovir em cerca de 26% e que a emtricitabina é excretada no leite materno, bem como atravessa a barreira placentária para o compartimento fetal em quantidade significativa, fundamentando a importância da compreensão da exposição à terapêutica antirretroviral durante a gravidez. É essencial que toda a equipa multidisciplinar que acompanha as grávidas e as mulheres puérperas se encontre consciente de que uma redução geral na exposição sanguínea ao tenofovir e/ou emtricitabina pode não se limitar apenas a mudanças fisiológicas da gravidez, mas também a outros fatores, como polimorfismos genéticos. Por exemplo, foi observado um aumento, de uma a duas vezes, na concentração plasmática de emtricitabina em mulheres grávidas e puérperas com o alelo referência do polimorfismo ABCC2

154962860 T>C, comparativamente às mulheres portadoras do genótipo homozigota variante (CC) (275).

No entanto, a interação entre a gravidez, a farmacogenética e a farmacocinética do tenofovir e da emtricitabina não é clara, requerendo estudos e avaliações adicionais.

3.5.6.5. Nevirapina + Efavirenz

A nevirapina e o efavirenz raramente são coadministrado, sendo a primeira, muitas vezes, utilizada em alternativa ao segundo, nomeadamente em caso de intolerância, reações adversas graves ou falta de efetividade, contudo, muitas investigações têm estudado o efeito terapêutico dos dois fármacos em conjunto.

O efavirenz e a nevirapina são sobretudo metabolizados pelo CYP2B6 e em menor extensão pelo CYP2A6, sendo a conjugação pela UGT2B7 um passo essencial no mecanismo de ação destes fármacos. Vários relatos de variabilidade interindividual significativa nas concentrações plasmáticas de efavirenz e de nevirapina, com níveis plasmáticos aumentados levando a efeitos adversos, incluindo neurotoxicidade e hepatotoxicidade, têm sido reportados frequentemente (276).

- **CYP2A6**

As enzimas CYP450 são heme oxigenases, encontradas principalmente no fígado, responsáveis pela conversão de compostos lipossolúveis em compostos mais hidrossolúveis, geralmente através da adição de um grupo hidroxilo ou outro grupo hidrofílico, de modo a que o composto seja efetivamente eliminado pelos rins (279).

O CYP2A6 exibe um alto número de polimorfismos, com 45 alelos relatados até a data de publicação da revisão elaborada pela equipa de investigação de Colic *et al.* (2014) (279).

À semelhança do que acontece com outros citocromos, nomeadamente o CYP2B6, alguns dos alelos descritos têm demonstrado variabilidade interpopulacional, apesar dos estudos relativos às variantes do CYP2A6 no continente africano exibirem uma menor extensão. Colic *et al.* (2014) asseguraram, tendo como suporte estudos de Di Iulio *et al.* (2009), que diversas variantes do CYP2A6 afetam tanto as concentrações plasmáticas de efavirenz como de nevirapina, sobretudo o fenótipo dos alelos CYP2A6*9 e *17 (279,296).

Os alelos *9 e *17 levam a uma menor atividade enzimática do CYP2A6 e, por isso, menor metabolização, culminando em concentrações de metabolitos de efavirenz e de nevirapina mais baixas e num aumento das concentrações plasmáticas dos compostos originais. Segundo Colic *et al.* (2014),

confirmado no mesmo ano por Sarfo *et al.* (2014) (308), indivíduos portadores dos alelos *9 e/ou *17 tiveram uma concentração de efavirenz e nevirapina 32% maior do que os portadores do alelo referência (279).

Porém, pesquisas anteriores, nomeadamente, as de Elens *et al.* (2010), não encontraram nenhuma associação dos SNPs em causa com a concentração de efavirenz e nevirapina, o que demonstra que os dados descritos até então são dispares (279).

Neste sentido, embora os haplótipos *9 e *17 possam ser variantes para as quais existe um possível efeito fenotípico, de forma semelhante às variantes observadas no caso do CYP2B6, são necessárias investigações adicionais para esclarecer essas relações, particularmente nas populações africanas (279).

- **CYP2B6**

A subfamília de enzimas CYP2B6 é conhecida por ser altamente polimórfica, com 38 variantes alélicas relatadas. Vários polimorfismos demonstraram ser clinicamente relevantes, resultando em aumento ou diminuição do metabolismo dos medicamentos-alvo (279).

- **CYP2B4*4**

A variante 785 A>G do CYP2B6 é encontrada sozinha como o alelo CYP2B6*4, mas também como parte de outros haplótipos, incluindo CYP2B6*6 (com 516 G>T) e CYP2B6*16 (com 983 T>C) (279).

Na ausência de outras variantes, o SNP 785 A>G foi associado a níveis mais elevados de expressão enzimática e, por conseguinte, ao aumento da atividade do CYP2B6. Análises *in vitro*, evidenciaram o aumento de duas vezes na expressão proteica, em comparação com o alelo de referência, quando o SNP 785 A>G se manifestava sozinho (279).

- **CYP2B6*6**

O haplótipo CYP2B6*6 é caracterizado pela presença simultânea de duas variantes não silenciosas, 516 G>T e 785 A>G, designando-se o caso por *linkage disequilibrium*. Esta associação polimórfica pode ser observada em muitas populações, incluindo africanos, caucasianos, asiáticos e hispânicos, sendo África a zona do globo onde existem relatos de maiores frequências do haplótipo *6 (276).

A função diminuída da atividade enzimática do CYP2B6 representada pelo alelo *6 está, maioritariamente, relacionada com o SNP 516 G>T, para o qual também foram registados efeitos adversos ligados ao SNC (276).

Os estudos indicam que os indivíduos com o haplótipo *1/*6 ou *6/*6 diminuem, significativamente, a expressão de CYP2B6 e registam uma diminuição do metabolismo do efavirenz. Num ensaio clínico, desenvolvido por Haas *et al.* (2004) (340), envolvendo doentes adultos infetados com VIH/SIDA, os participantes com o genótipo 516TT estiveram expostos a uma concentração de efavirenz três vezes maior do que os indivíduos com o genótipo referência (516GG). A depuração do efavirenz no plasma neste mesmo grupo foi 23% e 54% menor em indivíduos com o genótipo 516GT e 516TT, respetivamente, quando comparado com o genótipo referência (279).

O SNP 516 G>T demonstrou, ainda, afetar as concentrações plasmáticas de nevirapina. Uma correlação significativa entre o SNP 516 G>T e a concentração de nevirapina numa população VIH-positiva do Uganda foi documentada por Penzak *et al.* (2007) (341) e Brown *et al.* (2012) relataram o mesmo efeito numa população do Malawi (283). Todavia, segundo Ciccacci *et al.* (2010) nenhuma associação significativa foi encontrada entre o polimorfismo em questão e a hepatotoxicidade induzida por nevirapina numa população moçambicana (291). Assim mais estudos envolvendo concentrações plasmáticas de nevirapina e polimorfismos do CYP2B6 são necessários para esclarecer estas diferenças observadas (276).

De referir que a presença do alelo variante do SNP 516 G>T foi relatada, de acordo com estudos de Rotger *et al.* (2005), como sendo duas a três vezes mais frequente entre os indivíduos que manifestaram reações como distúrbios do sono, humor ou fadiga (276).

- **CYP2B6*9**

O haplótipo CYP2B6*9 é reconhecido pela existência, exclusivamente, da variante 516 G>T, também identificada pelo código rs3745274 (280).

Maseng *et al.* (2021) realizaram um estudo, no Botswana, com o objetivo de explorar o potencial impacto das variações do genótipo e do haplótipo do CYP2B6 no risco de desenvolvimento de mutações ligadas à resistência dos fármacos efavirenz e nevirapina em doentes VIH-positivos e que se encontravam com regime terapêutico contendo os fármacos em questão. Os participantes foram classificados nos seus fenótipos metabólicos tendo por base a sua pontuação metabólica. Assim uma pontuação igual ou inferior a zero incluía fenótipos metabólicos intermédios, lentos e muito lentos e uma pontuação igual ou superior a um englobava os doentes com fenótipos rápido e ultrarrápido (280).

No desfecho deste trabalho, concluiu-se que a presença do alelo G (alelo referência) para o CYP2B6 e a sua combinação com os perfis de metabolizador rápido e ultrarrápido, conforme definido pelos haplótipos correspondentes, se encontra diretamente associado ao risco de desenvolvimento de

resistência aos medicamentos, em indivíduos com diagnóstico de VIH recebendo terapêutica antirretroviral contendo efavirenz ou nevirapina. No entanto, é frisado, várias vezes, que estudos maiores são necessários para confirmar esta associação (280).

- **CYP2B6*16**

Semelhantemente, no caso do efavirenz, os indivíduos portadores do alelo *16 (785 A>G e 983 T>C) tiveram uma concentração de efavirenz três vezes maior comparativamente com outros genótipos, indicando que esta variante leva a uma diminuição da função enzimática do CYP2B6 (279).

- **CYP2B6*18**

O SNP 983 T>C define o alelo *18, porém também se manifesta no haplótipo *16 com o SNP 785 A>G.

Li *et al.* (2012) relataram o polimorfismo 983 T>C no CYP2B6 como sendo altamente específico de África, já que o alelo *18 foi apenas encontrado em populações de ascendência africana (frequência de 4–12%) (342). Nenhuma outra população, incluindo europeia caucasiana, asiática ou mexicana foi encontrada como portadora do alelo CYP2B6*18 (279).

Este SNP tem sido associado ao aumento das concentrações plasmáticas de efavirenz e nevirapina e, conseqüentemente, a efeitos adversos, já que níveis mais baixos de proteína resultam num fenótipo metabolizador lento e, portanto, concentrações plasmáticas mais altas do fármaco, levando a reações adversas ao fármaco (277).

Ao investigar a hepatotoxicidade induzida pela nevirapina, o alelo *18 do CYP2B6 foi significativamente correlacionado com valores mais elevados de alanina aminotransminase (ALT) numa população de Moçambique, sendo que os níveis aumentados dessa transaminase estão associados a danos no fígado e, possível, hepatotoxicidade (291). Da mesma forma, Sarfo *et al.* (2014) (308) e Elens *et al.* (2010) encontraram concentrações significativamente elevadas de efavirenz em indivíduos portadores deste alelo (299,308).

Face ao acima descrito, existem fortes evidências de que os haplótipos *6 e *18 têm o maior efeito nas concentrações plasmáticas de efavirenz e nevirapina, podendo, por isso, argumentar-se a favor da redução da dosagem em indivíduos portadores dessas variantes (279). Gatanga *et al.* (2007) mostrou que a redução da dose de efavirenz de 600 mg para 400 mg ou 200 mg em indivíduos portadores do genótipo *6/*6 diminuiu, com sucesso, as concentrações plasmáticas de efavirenz e os efeitos adversos ligados ao SNC, suprimindo a carga viral, ou seja, mantendo o objetivo da terapêutica (343).

- **UGT2B7**

As enzimas UGT encontram-se envolvidas na fase II do metabolismo de fármacos por meio de conjugação de um grupo ácido glucurónico ao grupo funcional de um substrato específico, resultando numa molécula mais hidrofílica e, portanto, mais facilmente excretável (279).

A enzima UGT2B7 é conhecida por apresentar vários polimorfismos, – três SNPs não silenciosos e vários SNPs silenciosos, inclusive ao nível de intrões e promotores – sendo os alelos de *1 a *4, com subvariantes, aqueles que apresentam maior investigação e documentação (279).

Poucos ou nenhuns estudos existem relativamente à associação do fármaco nevirapira com os polimorfismos da enzima de fase II UGT2B7.

Por outro lado, no que diz respeito ao efavirenz, os haplótipos UGT2B7 *1 e *2 foram aqueles que alegaram terem um efeito na concentração plasmática do fármaco. Ainda assim, de frisar que, os estudos são contraditórios. Numa população do Gana, os alelos *1 e *2 foram associados a alterações significativas das concentrações plasmáticas de efavirenz. O alelo *1 foi o responsável por 10% da variabilidade inter individual observada, sendo que os indivíduos portadores deste alelo apresentavam, em média, uma concentração plasmática de efavirenz 41% mais alta face aos doentes referência (344). No entanto, outros estudos, envolvendo também doentes ganeses, não encontraram tal associação, propondo que este assunto tem ser melhor explorado. Sabe-se que a enzima UGT2B7 desempenha um papel no metabolismo do efavirenz, mas não está clara qual a relevância clínica dos polimorfismos enzimáticos da UGT2B7, que afetam a atividade da enzima (279).

Adicionalmente e dado que a UGT2B7 desempenha um papel menor no metabolismo do efavirenz, a avaliação das variantes desta enzima conjuntamente com as variantes do CYP2B6 e CYP2A6 torna-se importante. Deverá ser investigado o efeito das variantes UGT2B7 nas concentrações plasmáticas de efavirenz e nevirapina em indivíduos com enzimas CYP2B6 e/ou CYP2A6 também comprometidas (279).

3.5.7. Avaliação de Custo-Efetividade

As avaliações económicas constituem um dos fatores mais importantes da implementação de qualquer serviço na prática clínica, já que determinam se os custos associados a esse serviço deverão ou não ser suportados por uma entidade financiadora. No caso dos testes farmacogenómicos aplicados previamente ao início da terapêutica, objetiva-se reduzir os custos associados à falta de efetividade e insegurança dos fármacos, idealizando-se o dia em que a sua comparticipação pelo Estado represente um menor custo para o doente.

São cada vez mais os estudos de custo-efetividade realizados a nível mundial na área da farmacogenómica, visando salientar as vantagens da implementação desta nova disciplina em contexto real. Na RSL desenvolvida, alguns dos artigos incluídos – ainda que relativamente poucos quando comparados com a dimensão do que existe publicado relativamente à área económica – abordam esta questão e, por este motivo e não sendo o objetivo principal da presente dissertação, será efetuada uma breve discussão sobre este tema.

Na Costa Rica estima-se que, todos os anos se gastem mais de 11 milhões de dólares associados ao diagnóstico e tratamento do VIH, sendo que mais de 50% do valor dessa despesa se deve a medicamentos antirretrovirais de primeira e segunda linha, representando cerca de 2,25% da população da Costa Rica (255). No caso específico do abacavir, com a genotipagem prospetiva do alelo HLA-B*57:01, através da implementação prévia de testes farmacogenéticos, o sistema económico e financeiro da Costa Rica poderia beneficiar bastante, considerando o montante relativamente grande de recursos financeiros que são investidos no tratamento desses doentes. Com a testagem realizada de forma habitual na prática clínica conseguir-se-ia aumentar a prevenção de potenciais reações de hipersensibilidade e falhas no tratamento farmacológico, bem como os custos associados às mesmas (255).

Outros estudos demonstraram também que as taxas globais de interrupção do regime terapêutico com o abacavir foram reduzidas quando a decisão de testagem do alelo HLA-B*5701 foi incorporada no plano clínico. Nos casos em que se sabe que o alelo HLA-B*5701 não estava presente, os médicos conseguiam monitorizar a terapêutica de forma mais efetiva e segura, sendo que se observavam menores sintomas clínicos sem ser necessário interromper o tratamento com abacavir (254,345). Neste sentido, Nolan *et al.* (2009) defendem que os benefícios (e a relação custo-efetividade) do rastreio genético se relacionam não só com a prevenção da hipersensibilidade grave ao abacavir associada à presença do alelo HLA-B*5701, mas também com as reduzidas taxas de abandono da terapêutica antirretroviral com abacavir, garantindo uma supressão virológica, tal como pretendido (254).

Já em 2004, Hughes *et al.* revelaram, através de uma análise de custo-efetividade, que a genotipagem prévia ao início da terapêutica com abacavir pode ser vantajosa como poupança de recursos económicos em saúde. Os resultados desta análise mostraram que o custo das terapêuticas antirretrovirais alternativas é um fator importante na determinação da relação custo-efetividade aquando da genotipagem prospetiva do abacavir. No casos de regimes farmacológicos mais baratos do que os planos terapêuticos que contenham abacavir, o teste farmacogenético é dominante, ou seja,

os autores defendem que é melhor e mais barato a implementação de algum teste genético do que não haver qualquer tipo rastreio prévio, seja ele qual for (241).

Mais recentemente, Martín *et al.* (2014) quiseram demonstrar que as reduções de dose do efavirenz através da monitorização das concentrações plasmáticas do fármaco e a realização do teste farmacogenómico para o polimorfismo 516 G>T do CYP2B6, mantêm a eficácia e diminuem a toxicidade do medicamento. Para isso realizaram um estudo que teve como principal objetivo avaliar o impacto clínico e económico do ajuste da dose do fármaco em questão através das duas ferramentas referidas, concluindo-se que existe um impacto económico significativo (312).

Na terapêutica antirretroviral, a questão da redução da dose para minimizar os efeitos adversos tem sido amplamente discutida entre a comunidade científica, uma vez que alguns autores consideram que essa medida pode diminuir a efetividade do fármaco e, assim, não se conseguir alcançar o propósito predominante do regime farmacológico antirretroviral, ou seja, a interrupção da replicação viral. Em alternativa, caso os doentes não tolerem as reações adversas, a opção mais frequente é a troca de medicamento, isto é, a alteração da substância ativa antirretroviral, o que, em muitos casos, significa aumentar o custo da terapêutica. Porém, e tal como discutido anteriormente, na secção 3.5.2.2., existem diversos estudos publicados que apoiam o sucesso da redução da dose de efavirenz em relação a ambos os aspetos clínicos (eficácia e segurança) (312).

Schackman *et al.* (2015) salientam que, embora a dose mais baixa do efavirenz sem genotipagem também possa ser uma alternativa aceitável, com base nos resultados do ensaio *ENCORE1*, a testagem antes da decisão de prescrição de uma menor quantidade de fármaco tem o potencial de amenizar as preocupações do médico de que tal possa representar uma dose subterapêutica em alguns indivíduos, nomeadamente entre os que apresentam um fenótipo de metabolizadores rápidos para o CYP2B6 (315).

Assim, no que se refere ao aspeto económico, a implementação de ferramentas relacionadas com a farmacogenómica tornam-se importantes do ponto de vista financeiro, uma vez que permitem a redução de custos decorrentes da diminuição de reações adversas ou alterações de tratamento envolvendo outros medicamentos mais caros e evitando a resistência a fármacos. Além disso, os gastos relacionados com a genotipagem limitam-se ao primeiro ano e, portanto, é uma medida adequada para conter os custos desses tratamentos (315).

A integração dos testes farmacogenómicos na prática clínica é urgente e importante não só pelos benefícios na qualidade de vida dos doentes VIH-positivos, através da prevenção de RAM, mas também pela possibilidade de auxílio na compreensão da resposta a medicamentos, fornecendo informações valiosas acerca do mecanismo fisiopatológico da infeção VIH/SIDA e permitindo a estimulação do

desenvolvimento de novos medicamentos. Para além do mais, estes teste inovadores poderão ter um impacto nos custos de desenvolvimento de medicamentos, permitindo a estratificação do doente, oferecendo assim uma oportunidade de melhorar o diagnóstico e o tratamento através da medicina personalizada (312).

3.6. Limitações

Foram várias as limitações que se identificaram ao longo deste trabalho.

Primeiramente, e devido à constante atualização da informação, alguns dos RCM incluídos na base de dados, poderão já ter sido atualizados com nova informação, não tendo esta sido analisada. Para tentar colmatar um pouco esta limitação, tentou proceder-se à atualização, o mais possível, da base de dados através da adição de novos fármacos e da informação dos respetivos RCM. Ainda assim, a maioria destes ainda não se encontram autorizados, bem como comercializados, em Portugal, acabando por apresentar menos relevância para este projeto.

Quanto à RSL propriamente dita, a maior dificuldade residiu na procura e obtenção de resultados aquando da aplicação das expressões de pesquisa, mesmo após a otimização das mesmas, especialmente no caso concreto de alguns fármacos, como o fosamprenavir, e das associações farmacológicas comercializadas (exemplo: lamivudina + tenofovir + doravirina). Além do mais, após tratamento dos registos, a grande maioria dos estudos que incluíam esses fármacos, acabou por ser eliminada, por não corresponder aos critérios de inclusão. Assim, o grosso da análise incluída no atual trabalho, acabou por abranger pouca diversidade de fármacos antirretrovirais, específicos para tratamento do VIH/SIDA, já que a generalidade das substâncias ativas acabou por ser excluída, ficando-se apenas com aqueles que apresentam mais estudos e dados nesta área. Por outro lado, fármacos como o abacavir, nevirapina e efavirenz apresentaram numerosos resultados, o que acabou por complicar a seleção da informação, assim como a sua classificação em termos de relevância e fiabilidade.

Foram, ainda, identificados eventuais viés, nomeadamente o de publicação e o de seleção.

O viés de publicação é, normalmente, um dos problemas comuns associados às RSL. Sabe-se que os estudos com resultados positivos, ou seja, estudos que contemplem, por exemplo, resultados relativos à eficácia de um tratamento, têm uma probabilidade maior de serem publicados (346). Na presente RSL, a maioria dos estudos encontrados apresentam resultados positivos, por vezes inconclusivos ou controversos, mas na sua generalidade com conclusões favoráveis, o que pode ter influência a nível das conclusões retiradas, sobretudo em termos de segurança.

Na mesma linha do referido relativamente ao viés associado à aplicação das expressões de pesquisa, uma vez que foram somente selecionados registos na língua portuguesa e inglesa, pode ter sido induzido um viés de seleção diretamente relacionado com este facto, uma vez que poderá haver estudos com resultados igualmente relevantes noutras línguas não dominadas pelos investigadores. Por fim, o viés de seleção encontra-se ainda associado à triagem dos dados e à definição dos critérios de seleção.

3.7. Considerações Finais

De acordo com a informação anteriormente discutida, os biomarcadores farmacogenómicos mais comumente envolvidos no metabolismo e eliminação de fármacos antirretrovirais, segundo informação global retirada dos artigos publicados na *Pubmed*, são o CYP2B6, o HLA-B e a gp-P. Neste sentido, espera-se que os polimorfismos observados nos genes destas enzimas sejam especialmente relevantes, uma vez que irão ter um maior peso na alteração da farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos diversos antirretrovirais. Ainda assim, há que reforçar a consideração relativamente a outras enzimas de fase I e fase II que possam também ter uma maior influência no metabolismo de alguns dos fármacos aqui abordados. É natural que, para alguns dos medicamentos, determinadas proteínas e/ou transportadores tenham maior importância do que outros, o que deve ter tido em conta aquando da prescrição e análise destes dados.

No caso do abacavir, por exemplo, já vem descrita, em RCM, a obrigatoriedade de testagem do alelo HLA-B*5701 antes de se iniciar a terapêutica, – *“o estado de HLA-B*5701 deve ser sempre documentado antes de se iniciar a terapêutica”* – sendo completamente desaconselhada a integração deste fármaco no regime terapêutico de doentes com teste positivo para o alelo em questão – *“Abacavir nunca deve ser iniciado em doentes com presença do alelo HLA-B*5701, nem em doentes negativos para a presença do alelo HLA-B*5701 que tiveram uma suspeita de reação de hipersensibilidade ao abacavir num regime anterior contendo abacavir.”* É ainda salientada a proibição de reintrodução do fármaco, após interrupção do mesmo, pelo facto de poder vir a ser fatal para o doente em causa – *“após interromper o tratamento com abacavir, devido a suspeita de uma reação de hipersensibilidade, qualquer medicamento contendo abacavir (por exemplo Kivexa®, Trizivir®, Triumeq®) não pode nunca ser reiniciado.”* Porém, informações relacionadas com a testagem farmacogenómica não são ainda habituais, registando-se por isso um elevado número de reações adversas e falta de efetividade terapêutica com medicamentos contendo abacavir (347).

Dadas as diferenças observadas na variabilidade de concentrações plasmáticas de diversos medicamentos incluídos neste projeto, seria bastante útil e mais indicado prescrever uma determinada dose de fármaco tendo em conta o genótipo individual de cada doente, de modo a

reduzir a probabilidade de abandono da terapêutica devido, essencialmente, aos efeitos adversos sentidos, ou à falta de efetividade. No caso de medicamentos antirretrovirais e de acordo com os dados recolhidos, seria frutífero genotipar, na maioria dos casos, o CYP2B6 e a gp-P, porém esta testagem deverá estar dependente do fármaco a administrar, já que os efeitos dos diversos polimorfismos estudados nas inúmeras enzimas de fase I e fase II discutidas, dependem desse mesmo fármaco.

Ainda assim, há que acentuar que, contrariamente ao que se observa noutros grupos terapêuticos, por exemplos os fármacos antidepressivos, não se pode referir que determinada enzima está mais ou menos envolvida na farmacocinética e/ou farmacodinâmica dos antirretrovirais, em geral. No caso em específico deste tema, os polimorfismos que afetam a atividade e eliminação dos fármacos têm de ser analisados caso a caso, não podendo haver uma generalização global para todos os antirretrovirais. Este aspeto é importante a ter em consideração aquando da futura implementação de testes farmacogenómicos na prática clínica de forma rotineira.

Dado que os polimorfismos do CYP2B6 mostraram afetar a atividade enzimática e a concentração plasmática de nevirapina, bem como de efavirenz, desempenhando desta forma um papel importante nas vias metabólicas destes dois fármacos, é de esperar que a presença das variantes neste citocromo sejam a causa das diferenças interindividuais observadas. Como discutido na secção 3.5.6.5., são diversos os polimorfismos conhecidos no CYP2B6, afetando de forma diferente a metabolização dos dois fármacos em causa.

Na presença dos alelos CYP2B4*4 e CYP2B6*9 verifica-se um aumento dos níveis de expressão enzimática, levando, assim, a uma maior atividade desta enzima e, conseqüentemente, menores concentrações plasmáticas de efavirenz e nevirapina. Desta forma, os indivíduos que sejam portadores dos dois alelos variantes (homozigotas variante) são considerados metabolizadores rápidos e, do ponto de vista teórico, apresentam menor probabilidade de ocorrência de reações adversas associadas aos fármacos antirretrovirais. Por outro lado, devido ao fenótipo de metabolismo rápido, o risco de falta de efetividade é maior, uma vez que o fármaco é metabolizado de forma mais rápida, aumentando desta forma a possibilidade de alterações a nível do plano terapêutico e contribuindo mais para o aparecimento de resistências farmacológicas (279,280).

Já os alelos CYP2B6*6, CYP2B6*16 e CYP2B6*18, sendo este último exclusivo de populações com ascendência africana, levam a uma diminuição da função enzimática, o que resulta em maior concentração de fármaco a nível plasmático. Nestes casos, o problema não estará tão ligado à efetividade mas sim à segurança dos medicamentos, já que se verificam níveis elevados de efavirenz e nevirapina na corrente sanguínea, levando ao aparecimento de efeitos adversos ligados ao SNC e SJS/NET e/ou hepatotoxicidade, respetivamente. Existe, por isso, um maior risco de toxicidade entre

os doentes que são portadores de ambos os alelos variantes, comparativamente aos heterozigotas e homozigotas referência, pois a função de metabolização do CYP2B6 encontra-se bastante deficitária (276–279).

Posto isto, estes polimorfismos levam a que os metabolizadores rápidos e lentos apresentem diferenças significativas na disposição plasmática dos fármacos e, conseqüentemente, à falta de eficácia ou ocorrência de reações adversas, pelo que estes doentes iriam beneficiar mais da individualização da dose baseada no genótipo do CYP2B6.

Quanto à gp-P, uma das mais importantes proteínas de efluxo com distintos substratos, os dados recolhidos não são tão robustos, existindo alguns pontos controversos entre os diversos autores. É sabido, e aceite por todos os investigadores, que polimorfismos que levem à modificação desta proteína podem determinar uma alteração na concentração intracelular dos seus substratos. Assim, particularizando novamente para o caso da nevirapina e do efavirenz, visto que foram os dois fármacos que mais evidências tiveram quanto ao comportamento farmacocinético e à presença dos polimorfismos na gp-P, os dados atualmente disponíveis mostram que as variantes desta proteína membranar podem ter um efeito protetor contra a hepatotoxicidade associada à nevirapina e uma maior ligação à ocorrência de efeitos no SNC no caso do efavirenz. Contudo, nem todas as equipas de investigação conseguiram demonstrar estas associações, permanecendo alguns aspetos em discordância, sendo necessários mais estudos que suportem a hipótese da gp-P como um bom biomarcador preditivo, para o caso da nevirapina e do efavirenz (281,290,292,328).

Os polimorfismos de outras enzimas envolvidas no transporte, metabolismo e eliminação de fármacos antirretrovirais, também poderão ser importantes como possíveis biomarcadores de predição da efetividade e segurança.

A importância da presença de variantes em enzimas de fase II, associadas ao comportamento farmacocinético e/ou farmacodinâmico dos fármacos, pode inferir-se, com base no caso da UGT1A1, associada à conjugação do dolutegravir e do atazanavir. A UGT1A1, inibida pelo atazanavir, é responsável pela conjugação de fármacos, de modo a facilitar a eliminação dos mesmos, bem como pela conjugação hepática da bilirrubina. Quando esta enzima é deficitária, seja por variação genética ou por inibição catalítica causada por outras moléculas, como fármacos, dá-se a acumulação da bilirrubina não conjugada no organismo, podendo originar efeitos neurológicos graves. Desta forma, indivíduos que sejam portadores de variantes que diminuam a função enzimática da UGT1A1, como o alelo UGT1A1*28, apresentam maior capacidade de desenvolvimento de bilirrubinemia e, conseqüentemente, aparecimento de outras alterações. No caso de um doente que seja, simultaneamente, portador deste tipo de variantes e que, no seu plano terapêutico contra o VIH/SIDA,

tenha incluído o atazanavir, o risco de desenvolver efeitos adversos aumenta consideravelmente, já que existem dois fatores que contribuem para tal, a variante genética que leva, intrinsecamente, a uma menor atividade da enzima e a administração de um fármaco que inibe a pouca enzima ainda funcional. Deste modo, segundo as recomendações para o tratamento do VIH, o teste de polimorfismo UGT1A1 deve ser realizado antes de iniciar a administração de um regime antirretroviral contendo atazanavir (258,259).

O mesmo se pode aplicar ao dolutegravir, à exceção do facto deste composto não ter capacidade inibitória da UGT1A1, ou seja, indivíduos portadores do fenótipo metabolizador lento para a enzima de conjugação referida e que tomem dolutegravir, apresentam um maior risco de aparecimento de níveis elevados de bilirrubina no sangue. Contudo, e de forma controversa, a realização clínica do teste genómico antes de iniciar a terapêutica com dolutegravir não se encontra, ainda, referida em RCM nem é recomendada pelas orientações mais atuais, aludindo-se à necessidade de realização de mais estudos que comprovem a necessidade de aplicação prévia do teste (262).

Só mais recentemente é que se começou a pensar na hipótese de polimorfismos a nível dos transportadores de fármacos, sejam membranares ou não, estarem ligados à segurança e à efetividade da terapêutica, tentando-se demonstrar essa associação em vários estudos na prática clínica. Como exemplo, para além da gp-P já referida, polimorfismos no BCRP podem afetar os níveis plasmáticos de tenofovir e dolutegravir, como resultado de mutações pontuais que levam à perda de função do transportador e, conseqüentemente, à acumulação destes substratos. Basicamente, na presença das variantes de redução de função, os fármacos são transportados em menor extensão, acumulando-se na corrente sanguínea e levando ao aumento do risco de ocorrência de reações adversas e, posterior, descontinuação da terapêutica. Porém, é fundamental elucidar-se quanto ao mecanismo que leva ao aparecimento destas reações e realizar mais estudos, sobretudo, entre diferentes grupos populacionais (262,273).

Com o passar dos tempo o PXR, juntamente com o CAR, ganharam uma maior relevância, dado que se observou que estes se encontravam relacionados com a expressão de outras proteínas, como citocromos e enzimas de fase II. Hoje sabe-se que o PXR é um recetor nuclear que tem função primordial de proteção tecidual contra xenobióticos e endobióticos potencialmente tóxicos, através da regulação de proteínas envolvidas no metabolismo, desintoxicação e eliminação dessas substâncias do organismo. Ainda são poucas as enzimas conhecidas em que este transportador tem capacidade de regular (CYP3A4, CYP3B6, UGTs e GSTs), contudo, já foi possível perceber que polimorfismos a nível do PXR afetam, automaticamente, a expressão das proteínas que este transportador regula. Desta forma, na presença de variantes que diminuam ou aumentem a regulação do PXR, várias enzimas irão, de

forma imediata, ficar afetadas, alterando a metabolização, transporte e eliminação de diversos compostos, sejam exógenos ou endógenos. Devido à recente descoberta da importância destes genes, acredita-se que, nos próximos anos, vários avanços sejam possíveis nesta área e que, com as novas informações, os testes farmacogenômicos sejam especificamente direcionados para estes genes, podendo com isto descobrir outras variantes relevantes na segurança e na efetividade do tratamento.

No caso do tenofovir, tornou-se interessante o seu estudo, já que, a nível do RCM, nenhuma referência é feita relativamente a biomarcadores farmacogenômicos, contudo, à luz da evidência científica, após o tratamento de todos os registos, surgiram vários possíveis biomarcadores envolvidos no comportamento farmacocinético e/ou farmacodinâmico deste fármaco. Com este exemplo, pode realçar-se a importância da atualização dos RCM, bem como das diretrizes de tratamento da infeção/doença.

Realçar-se ainda que existem algumas situações onde os dados apresentados até ao momento são incongruentes, demonstrando a falta de evidência quanto à influência dos polimorfismos das diversas enzimas envolvidas na metabolização e eliminação dos fármacos e, conseqüentemente, questionando a utilidade destes como biomarcadores farmacogenômicos. Dado o escasso número de estudos incluídos neste trabalho abrangendo os fármacos darunavir, maraviroc, zidovudina e as associações terapêuticas de lopinavir com ritonavir e atazanavir com ritonavir, as conclusões a retirar são bastante limitadas, não havendo resultados coesos que suportem a implementação de testes farmacogenômicos antes do início da administração dos mesmos.

A integração dos biomarcadores farmacogenômicos na prática clínica também teria benefícios para as populações especiais, sobretudo grávidas e recém-nascidos.

Os estudos de custo-efetividade complementam as informações clínicas e epidemiológicas, tanto para a revisão e/ou elaboração de protocolos clínicos como para a inclusão ou não da tecnologia no sistema de saúde. Desta forma, a evidência demonstra que a aplicação prospetiva da farmacogenómica é benéfica, não só do ponto de vista do doente, melhorando a segurança e a efetividade da terapêutica, mas também por parte das entidades de saúde, que conseguiriam reduzir os gastos, através da redução do número de hospitalizações e da terapêutica utilizada no tratamento de reações adversas graves.

Embora atualmente ainda exista pouco uso clínico da informação genética para melhorar a terapêutica farmacológica, espera-se, ou pelo menos deseja-se, uma melhoria substancial durante as próximas décadas desta área, através do desenvolvimento de técnicas de genotipagem mais rápidas e económicas. Desta forma será possível a análise de genes fundamentais para monitorização e controlo da resposta terapêutica a um determinado fármaco.

3.7.1. Recomendações

As recomendações para a utilização dos fármacos antirretrovirais continuam a ser gerais, apesar da inclusão de obrigatoriedade de realização de teste farmacogenómico antes da implementação de alguns fármacos, como o abacavir, no regime terapêutico contra o VIH/SIDA. Apesar disso, a integração de informação farmacogenómica na prática clínica ainda é considerada um hábito pouco recorrente, apesar das recomendações de genotipagem já existentes, antes do início da terapêutica antirretroviral, para determinados alelos e das sugestões de redução de doses na presença de certos fenótipos.

Em relação aos fármacos estudados no presente projeto, conseguiu-se elaborar, baseadas nos dados com maiores graus de recomendação, algumas recomendações de alteração de doses e/ou do fármaco, especificamente para o efavirenz, a nevirapina e o tenofovir. Para o caso do abacavir, devido à prática já instituída de genotipagem do alelo HLA-B*5701, a recomendação passa pela aplicação de testes farmacogenómicos alternativos, mais baratos e simples de manusear.

A sugestão de diversos autores acerca da importância da realização de um ensaio clínico controlado multicêntrico, para avaliar a utilidade clínica da genotipagem do CYP2B6 no tratamento guiado com efavirenz foi notória ao longo da análise de muitos dos estudos incluídos na RSL. Prevê-se que a aplicação da farmacogenómica, neste caso em particular, possa minimizar os efeitos adversos associados ao referido fármaco, como a depressão e as tendências suicidas, através do ajuste de dose baseado no genótipo dos doentes. Além disso, pensa-se que a monitorização e a intervenção precoce na hepatotoxicidade mediada pelo efavirenz, assim como nos seus efeitos a nível do SNC, pode aumentar a adesão do indivíduo ao tratamento antirretroviral e melhorar o sucesso do tratamento. Assim, importa reforçar a pertinência da aplicação da farmacogenómica direcionada, sobretudo para o CYP2B6, já que este é o principal citocromo envolvido no metabolismo do efavirenz, e onde se verifica um grande número de polimorfismos que afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica. Com isto, o ajuste de doses é aconselhado nos doentes com o fenótipo de metabolizador lento, pois a probabilidade de ocorrência de efeitos adversos graves, por acumulação de fármaco, é quase incontestável. Com a genotipagem antecipada do CYP2B6, é possível orientar relativamente à dose inicial de efavirenz, reduzindo a probabilidade de ocorrências de toxicidades ao nível do SNC, enquanto se mantém o objetivo primordial: a supressão virológica. Pelas mesmas razões, ainda que a relevância clínica não seja totalmente esclarecedora, sugere-se igualmente a mesma abordagem clínica para os fenótipos metabolizador lento relativamente ao CYP2A6.

Quanto à nevirapina, recomenda-se a criação de um dispositivo que permita a deteção de diversos polimorfismos, em diferentes proteínas, de forma simultânea, de modo a permitir uma genotipagem mais sólida para auxiliar nas posteriores tomadas de decisão clínica. No caso de indivíduos com o

fenótipo de metabolizador lento do CYP2B6, aconselha-se uma redução de dose ou, preferencialmente, a alteração para um fármaco que não seja metabolizado por este citocromo. Em populações africanas seria benéfica a aplicação de testes para a determinação da presença do alelo *17 do CYP2D6, visto que neste grupo populacional esta variante se encontra associada a uma maior acumulação de fármaco, por diminuição enzimática do citocromo. Assim, na presença deste alelo, aconselhamos a seleção de outro fármaco antirretroviral a incluir no plano terapêutico do indivíduo africano infetado pelo vírus VIH.

Em relação ao tenofovir, não existe informação farmacogenómica no RCM do fármaco, pelo que é crucial a atualização da informação contida no documento, baseada na evidência científica existente, uma vez que este fármaco se encontra fortemente associado ao risco de declínio progressivo da função renal.

A última recomendação recai pela comparticipação, parcial ou integral, dos testes farmacogenómicos, pelo Estado. Desta forma, a confiança na prescrição de tais exames aumentaria, reforçando a importância da farmacogenómica na segurança e na efetividade dos fármacos. Com a maior procura existiria ainda a vantagem da diminuição progressiva do custo associado aos testes de genotipagem. Adicionalmente, de forma a auxiliar os profissionais de saúde, a criação, e constante atualização, de uma plataforma de gestão do conhecimento que relacione a evidência publicada e tratada, poderia ainda constituir uma mais-valia para o crescimento da farmacogenómica em contexto real de prestação de cuidados de saúde.

Capítulo 4: Considerações Finais e Perspetivas Futuras

Neste último capítulo evidenciam-se as principais conclusões e as perspectivas futuras relacionadas com farmacogenómica aquando da sua aplicação na prática clínica do tratamento do VIH/SIDA.

A. Conclusões

A evidência analisada mostra que as proteínas CYP2B6, HLA-B e gp-P são aquelas que mais se correlacionam com o metabolismo, transporte e eliminação de fármacos antirretrovirais, sendo de esperar que os polimorfismos observados nos genes destas enzimas sejam especialmente relevantes, em virtude do seu maior peso na alteração da farmacocinética e/ou farmacodinâmica. Ainda assim, há que ter em consideração outras enzimas de fase I e fase II que tenham também uma maior influência no metabolismo de alguns dos fármacos aqui abordados. No caso específico da terapêutica antirretroviral direcionada para o VIH/SIDA, os polimorfismos que afetam a atividade e eliminação dos fármacos devem ser analisados caso a caso, não podendo haver uma generalização global para todos os antirretrovirais.

O abacavir foi um dos fármacos que mais incentivou a evolução da farmacogenómica e a sua melhor aceitação por parte da indústria farmacêutica, tendo em conta o seu objetivo, melhorar as condições de administração, diminuindo as reações adversas e respetivos custos e garantindo a efetividade do tratamento. Os inúmeros casos reportados de hipersensibilidade ao abacavir e a consequente suspensão e reintrodução da terapêutica com este fármaco, alertou a indústria para o impacto da farmacogenómica, disponibilizando-se para produzir e comercializar os testes farmacogenómicos.

Após análise da discussão, é possível perceber-se que a maioria das variantes discutidas neste projeto, conferem uma atividade diminuída à respetiva proteína, tornando o metabolismo e a eliminação do fármacos mais lento do que o expectável. Este facto induz a uma acumulação dos substratos e, conseqüentemente, uma maior prevalência de efeitos adversos que acabam por ser intoleráveis, promovendo o abandono da medicação ou a alteração da substância ativa, contribuindo, assim, para o aparecimento de resistências.

A maioria das enzimas abordadas neste trabalho, apesar de descritas, requerem ainda estudos mais aprofundados que suportem, de forma mais robusta, a sua inclusão aquando da aplicação de testes farmacogenómicos na prática clínica.

Por fim, para além de uma possível genotipagem das proteínas e dos transportadores envolvidos na metabolização e eliminação dos fármacos, os testes farmacogenómicos são igualmente importantes para se efetuar a monitorização dos doentes, essencialmente, em situações cuja resposta à medicação não existe, assim como na ocorrência de efeitos adversos. Esta monitorização pode ser utilizada para

apoiar decisões clínicas, como a alteração de dose do fármaco, em especial nos doentes polimedicados e nos doentes que manifestam reações adversas não toleráveis e irreversíveis.

B. Perspetivas Futuras

A farmacogenómica, com integração dos biomarcadores genéticos, permite a identificação da ausência ou presença de polimorfismos em genes, através de testes genéticos orientados. Com esta prática, conjuntamente com a informação acima descrita, consegue-se, não só, efetuar uma avaliação da resposta individual do doente a uma combinação de fármacos específicos, como também identificar a suscetibilidade individual à toxicidade dos medicamentos. É assim possível existir um tratamento mais personalizado, com uma maior efetividade e segurança e menores custos associados a esta doença, como hospitalizações, consultas médicas e medicação.

O futuro desta área passa, então, pela utilização de biomarcadores como preditores da resposta à terapêutica farmacológica, tal como demonstrado nos diversos estudos abordados ao longo deste projeto.

Todavia, para que sejam reconhecidos os benefícios da aplicação e da investigação da farmacogenómica, será necessário um compromisso e uma cooperação por parte de todos os envolvidos no processo, como a indústria farmacêutica, as autoridades regulamentares, os profissionais de saúde e os doentes. Além disso, na sequência da constante atualização da informação científica, deveria existir um maior incentivo na formação especializada, e constante atualização, dos profissionais de saúde, garantido, de acordo com a literatura mais recente, a genotipagem de variantes de forma correta e precisa, não excluindo novos polimorfismos relevantes.

Deverá ser incentivada a realização de mais estudos, de modo a projetar regimes de dose ideal de combinações farmacológicas, para os doentes infetados pelo VIH/SIDA, de modo a permitir a criação de orientações específicas que facilitem a implementação destes testes inovadores, na prática clínica, bem como a interpretação dos respetivos resultados. Desta forma, evitar-se-ia a exposição desnecessária de utentes a medicamentos inadequados ou a doses inapropriadas para o seu perfil genético, conseguindo-se alcançar tratamentos individualizados mais adequados e uma melhor qualidade de vida, na perspetiva da saúde dos indivíduos.

Com este trabalho, pretendeu-se mostrar que existem variantes com evidência científica considerável, que permitem justificar a sua utilização na prática clínica, como a presença do alelo HLA-B*5701, no caso do abacavir, ou CYP2B6 no caso do efavirenz, e que há, ainda, um longo caminho a percorrer no que diz respeito a outros fármacos e a variantes menos comuns.

Referências Bibliográficas

1. Ser Mais. O VIH/SIDA - A Origem do VIH [Internet]. [Consultado a 10 março 2021]. Disponível em: <http://www.sermais.pt/content/default.asp?idcat=origemVIH&idCatM=vihSida&idContent=0890BE64-0E09-4EF2-A518-40E50ED1E100>
2. Para uma história do VIH/Sida em Portugal e dos 30 anos da epidemia (1983-2013) [Internet]. [Consultado a 16 de agosto de 2021]. Disponível em: https://digitalis.uc.pt/pt-pt/livro/para_uma_historia_do_vih_sida_em_portugal_e_dos_30_anos_da_epidemia_1983_2013
3. Associação Portuguesa para a Prevenção e Desafio à SIDA. Ser +: O VIH/SIDA - Introdução [Internet]. [Consultado a 8 de março 2021]. Disponível em: <http://www.sermais.pt/content/default.asp?idcat=intro&idCatM=vihSida&idContent=648D463F-6A04-4041-A900-25B9D9A81716>
4. Edward R. Cachay. Tratamento farmacológico da infecção pelo HIV - Doenças infecciosas [Internet]. 2019 [Consultado a 18 de abril 2021]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doencas-infecciosas/virus-da-imunodeficiencia-humana-hiv/tratamento-farmacologico-da-infeccao-pelo-hiv>
5. Direção-Geral de Saúde - DGS. Tratamento da infeção por VIH - SNS24 [Internet]. 2020 [Consultado a 18 de abril 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/tratamento-da-infeccao-por-vih/#sec-0>
6. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farm. 1999; Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar/>
7. Izaguirre Pasquel V. Farmacogenómica. Cienc Invest. 2006;9(1):5–6.
8. European Medicines Agency (EMA). Note for guidance on definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. ICH Top E15 Defin genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data sample coding Categ [Internet]. 2007;(November). Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-15-establish-definitions-genomic-biomarkers-pharmacogenomics-pharmacogenetics-genomic-data_en.pdf
9. HIV.gov. What Are HIV and AIDS? [Internet]. 2020 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/what-are-hiv-and-aids>
10. HIV/SIDA: Perguntas mais frequentes - INSA [Internet]. 2015 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <http://www.insa.min-saude.pt/hivsida-perguntas-mais-frequentes/>
11. Dr. Luís Tavares - Especialista Doenças Infecciosas do Hospital Lusíadas Lisboa. HIV e SIDA: Tudo Sobre as suas Diferenças [Internet]. 2019 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/hiv-e-sida-tudo-sobre-suas-diferencas>
12. NHS - National Health System. HIV and AIDS - NHS [Internet]. 2018 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/hiv-and-aids/>
13. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. About HIV/AIDS - CDC [Internet]. 2020 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
14. Programa Nacional para a Infeção HIV/SIDA - DGS. A infeção VIH/SIDA [Internet]. [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/questoes-vihsida/o-que-e-estar-infectado-pelo-vih-e-ter-sida.aspx>
15. Associação para o Planeamento da Família. Infeções Sexualmente Transmissíveis - VIH e SIDA [Internet]. [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <http://www.apf.pt/infeccoes-sexualmente-transmissiveis/vih-e-sida>
16. HIV.gov. Global Statistics [Internet]. 2020 [Consultado a 11 abril 2021]. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/data-and-trends/global-statistics>
17. Max Roser, Hannah Ritchie. HIV / AIDS - Our World in Data [Internet]. 2014 [Consultado a 11 abril 2021]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/hiv-aids>

18. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736–88.
19. World Health Organization - OMS. Latest HIV estimates and updates on HIV policies uptake, November 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/hiv-hq/latest-hiv-estimates-and-updates-on-hiv-policies-uptake-november2020.pdf?sfvrsn=10a0043d_12
20. Unaid. 2025 AIDS TARGETS. 2020.
21. HIV/AIDS surveillance in Europe. 2020 [Consultado a 11 abril 2021]; Disponível em: <http://apps.who.int/bookorders>.
22. DGS – Programa Nacional para a Infecção VIH e SIDA/NSA – Departamento de Doenças Infecciosas. Infecção VIH e SIDA em Portugal 2020 . Lisboa; 2020 Nov.
23. ICTV - International Committee on Taxonomy of Viruses. Taxonomia - ICTV [Internet]. 2019 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
24. David M. Bodine. Retrovirus - NIH: Nacional Human Genome Research Institute [Internet]. [Consultado a 9 março 2021]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Retrovirus>
25. Julian W TANG PKC. Virology of Human Immunodeficiency Virus [Internet]. [Consultado a 9 março 2021]. Disponível em: <https://www.aids.gov.hk/pdf/g190htm/01.htm#1>
26. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles [Internet]. 2001 [Consultado a 9 março 2021]. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/june_5.htm
27. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS Pandemic. 2011 [Consultado a 10 março 2021]; Disponível em: <http://www.unaids.org/>
28. DGS - Direção-Geral da Saúde. Infecção VIH e SIDA - Desafios e Estratégias (2018) [Internet]. Lisboa; 2018 Jul [Consultado a 9 março 2021]. Disponível em: www.dgs.pt
29. CDC. Opportunistic Infections and Kaposi’s Sarcoma among Haitians in the United States [Internet]. [Consultado a 9 março 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00001123.htm>
30. Science News Staff. Oldest Surviving HIV Virus Tells All [Internet]. 1998 [Consultado a 10 março 2021]. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/1998/02/oldest-surviving-hiv-virus-tells-all>
31. Feng Gao, Elizabeth Bailes, David L. Robertson, Yalu Chen, Cynthia M. Rodenburg, Scott F. Michael, Larry B. Cummins, Larry O. Arthur, Martine Peeters, George M. Shaw PMS and BHH. Origin of HIV-1 in the Chimpanzee Pan troglodytes troglodytes [Internet]. 1999 [Consultado a 10 março 2021]. Disponível em: [moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2F17130.pdf](https://www.nature.com/articles/384170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.nature.com%2Farticles%2F17130.pdf)
32. Museu da Farmácia. Odette Ferreira e a Descoberta do VIH-Sida 2 [Internet]. [Consultado a 10 março 2021]. Disponível em: <https://www.museudafarmacia.pt/detalhe.aspx?lang=PT&area=storymap&f=299&bid=83>
33. Filomena Neves. A pioneira que Descobriu o VIH 2 e Impulsionou a Luta Contra a SIDA [Internet]. Diários de Notícias. 2017 [Consultado a 11 março 2021]. Disponível em: <https://www.dn.pt/sociedade/a-pioneira-que-descobriu-o-vih-2-e-impulsionou-a-luta-contra-a-sida-8998047.html>
34. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis [Internet]. Vol. 23, Reviews in Medical Virology. Rev Med Virol; 2013 [Consultado a 22 março 2021]. p. 221–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23444290/>
35. Avert. HIV strains and types [Internet]. 2019 [Consultado a 22 março 2021]. Disponível em: <https://www.avert.org/professionals/hiv-science/types-strains>
36. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on Human Immunodeficiency Virus (HIV)-2 Infection. 2011 Mar 15; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3106263/>
37. Ingole NA, Sarkate PP, Paranjpe SM, Shinde SD, Lall SS, Mehta PR. HIV-2 infection: Where are we today? J Glob Infect Dis [Internet]. 2013 Jul [Consultado a 22 março 2021];5(3):110–3. Disponível em:

/pmc/articles/PMC3766332/

38. Hønge BL, Petersen MS, Jespersen S, Medina C, Té DDS, Kjerulff B, et al. T-cell and B-cell perturbations identify distinct differences in HIV-2 compared with HIV-1-induced immunodeficiency. *AIDS* [Internet]. 2019 Jun 1 [Consultado a 22 março 2021];33(7):1131–41. Disponível em: <https://journals.lww.com/00002030-201906010-00003>
39. Hønge BL, Jespersen S, Medina C, Té D, da Silva ZJ, Christiansen M, et al. The challenge of discriminating between HIV-1, HIV-2 and HIV-1/2 dual infections. *HIV Med* [Internet]. 2018 Jul 1 [Consultado a 22 março 2021];19(6):403–10. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12606>
40. RCSB Protein Data Bank. The Structural Biology of HIV [Internet]. [Consultado a 25 março 2021]. Disponível em: <https://cdn.rcsb.org/pdb101/learn/resources/structural-biology-of-hiv/index.html>
41. Avert. The science of HIV and AIDS - overview [Internet]. 2019 [Consultado a 25 março 2021]. Disponível em: <https://www.avert.org/professionals/hiv-science/overview>
42. John Cart, Venetia Saunders. *Virology Principles and Applications*. Vol. 53, *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2007.
43. Ministério da Saúde do Brasil. Diagnóstico do HIV. 2014 Oct.
44. Miguel Rocha e Maria José Campos. Rastreio da infeção pelo VIH e riscos de transmissão sexual - Revisão Científica [Internet]. 2015 Jan [Consultado a 25 março 2021]. Disponível em: www.i-base.infowww.gatportugal.org
45. Miller RJ, Cairns JS, Bridges S, Sarver N. Human Immunodeficiency Virus and AIDS: Insights from Animal Lentiviruses. Vol. 74, *JOURNAL OF VIROLOGY*. 2000.
46. Ferreira RCS, Riffel A, Sant’Ana AEG. HIV: Mecanismo de Replicação, Alvos Farmacológicos e Inibição por Produtos Derivados de Plantas. *Quim Nova* [Internet]. 2010 [Consultado a 18 março 2021];33(8):1743–55. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422010000800023&lng=en&nrm=iso&tling=pt
47. LastNameGerman Advisory Committee Blood (Arbeitskreis Blut) S ‘Assessment of PT by B. *Clinical Information Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. 2016 May [Consultado a 25 março 2021]; Disponível em: www.karger.com/tmh
48. Becerra JC, Bildstein LS, Gach JS. Recent Insights into the HIV/AIDS Pandemic. 2016 Sep [Consultado a 27 março 2021]; Disponível em: www.microbialcell.com
49. ClinicalInfo. CD4 Receptor [Internet]. [Consultado a 18 março 2021]. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/cd4-receptor>
50. Quentin J. Sattentau and John P. Moore. The Role of CD4 in HIV Binding and Entry [Internet]. [Consultado a 18 março 2021]. Disponível em: <https://www.jstor.org/stable/55863?seq=1>
51. Clapham PR, Ine Mcknight A. Cell surface receptors, virus entry and tropism of primate lentiviruses. Vol. 83, *Journal of General Virology*. 2002.
52. Duesberg PH. Human immunodeficiency virus and acquired immunodeficiency syndrome: Correlation but not causation. Vol. 86, *Proc. Nati. Acad. Sci. USA*. 1989.
53. Herschhorn A, Hizi A. Retroviral reverse transcriptases [Internet]. Vol. 67, *Cellular and Molecular Life Sciences*. *Cell Mol Life Sci*; 2010 Aug [Consultado a 15 março 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20358252/>
54. Laura D Kramer P. Visão geral dos vírus - Doenças infecciosas [Internet]. 2018 [Consultado a 15 março 2021]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/doencas-infecciosas/virus/visao-geral-dos-virus>
55. Arhel NJ, Souquere-Besse S, Munier S, Souque P, Phanie Guadagnini S, Rutherford S, et al. HIV-1 DNA Flap formation promotes uncoating of the pre-integration complex at the nuclear pore. *EMBO J* [Internet]. 2007 [Consultado a 18 março 2021];26:3025–37. Disponível em: www.embojournal.org
56. Azevedo FC. A transcriptase reversa como alvo terapêutico em doenças retrovirais. 2013; Disponível em: <https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4082/1/Tese%20Final%20-%20Filipe%20Azevedo%20n%C2%BA20186.pdf>
57. Boldogh I, Albrecht T, Porter DD. *Persistent Viral Infections* [Internet]. 4th ed. *Medical Microbiology*.

- University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996 [Consultado a 16 março 2021]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413348>
58. Clinical Info H go. Viral Latency | NIH [Internet]. [Consultado a 16 março 2021]. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/viral-latency>
 59. Duverger A, Jones J, May J, Bibollet-Ruche F, Wagner FA, Cron RQ, et al. Determinants of the Establishment of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Latency. *J Virol* [Internet]. 2009 Apr 1 [Consultado a 22 maio 2021];83(7):3078–93. Disponível em: <http://jvi.asm.org/>
 60. West MJ, Lowe AD, Karn J. Activation of Human Immunodeficiency Virus Transcription in T Cells Revisited: NF-B p65 Stimulates Transcriptional Elongation. *J Virol*. 2001;75(18):8524–37.
 61. Aiken C, Trono D. Nef Stimulates Human Immunodeficiency Virus Type 1 Proviral DNA Synthesis. Vol. 69, *JOURNAL OF VIROLOGY*. 1995.
 62. Abbas W, Khan KA, Kumar A, Tripathy MK, Dichamp I, Keita M, et al. Blockade of BFA-mediated apoptosis in macrophages by the HIV-1 Nef protein. *Cell Death Dis* [Internet]. 2014 Feb [Consultado a 19 junho 2021];5(2):e1080. Disponível em: </pmc/articles/PMC3944234/>
 63. Harrich D, Ulich C, Gaynor RB. Tat is required for efficient HIV-1 reverse transcription the retroviral genome results in the ability of reverse. Vol. 16, *The EMBO Journal*. Klaver and Berkhout; 1997.
 64. Marcello A, Zoppé M, Giacca M. Multiple modes of transcriptional regulation by the HIV-1 Tat transactivator. Vol. 51, *IUBMB Life*. 2001.
 65. Kula A, Marcello A. Dynamic Post-Transcriptional Regulation of HIV-1 Gene Expression. *Biology (Basel)* [Internet]. 2012 [Consultado a 18 março 2021];1:116–33. Disponível em: www.mdpi.com/journal/biology
 66. Hai-Bo Wang Q-HM and ZY. HIV Vaccine Research: The Challenge and the Way Forward [Internet]. 2014 Sep [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fpmc%2Farticles%2FPMC4377490%2Fpdf%2FJIR2015-503978.pdf>
 67. Santoro MM, Perno CF. HIV-1 Genetic Variability and Clinical Implications. *ISRN Microbiol*. 2013 Jun 17;2013:1–20.
 68. Macedo Gomes M. Os profissionais de farmácia como provedores de testes rápidos para orastreio de infecções por HIV. Porto; 2018 Nov.
 69. Freed EO. HIV-1 replication [Internet]. Vol. 26, *Somatic Cell and Molecular Genetics*. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001 Nov [Consultado a 30 março 2021]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12465460/>
 70. Barton K, Winckelmann A, Palmer S. HIV-1 Reservoirs During Suppressive Therapy. 2016 May; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26875617/>
 71. Palmer S, Josefsson L, Coffin JM. HIV reservoirs and the possibility of a cure for HIV infection. In: *Journal of Internal Medicine* [Internet]. *J Intern Med*; 2011 [Consultado a 20 março 2021]. p. 550–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929712/>
 72. Herbein G, Gras G, Khan KA, Abbas W. Open Access REVIEW BioMed Central Macrophage signaling in HIV-1 infection [Internet]. Vol. 7. 2010 [Consultado a 30 março 2021]. Disponível em: <http://www.retrovirology.com/content/7/1/34>
 73. Kumar A, Abbas W, Herbein G. HIV-1 Latency in Monocytes/Macrophages. *Viruses* [Internet]. 2014 Apr 22 [Consultado a 30 março 2021];6:1837–60. Disponível em: www.mdpi.com/journal/viruses
 74. Zhu T. HIV-1 in peripheral blood monocytes: An underrated viral source. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2002 Sep [Consultado a 30 março 2021];50(3):309–11. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12205054/>
 75. Thompson KA, Cherry CL, Bell JE, McLean CA. Brain Cell Reservoirs of Latent Virus in Presymptomatic HIV-Infected Individuals. *Am J Pathol* [Internet]. 2011 Oct [Consultado a 30 março 2021];179(4):1623–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944011006614>
 76. Gaudin RL, Berre S, Cunha De Alencar B, Decalf J, Schindler M. Dynamics of HIV-Containing Compartments in Macrophages Reveal Sequestration of Virions and Transient Surface Connections.

- PLoS One [Internet]. 2013 [Consultado a 30 março 2021];8(7):69450. Disponível em: www.plosone.org
77. Groot F, Welsch S, Sattentau QJ. Efficient HIV-1 transmission from macrophages to T cells across transient virological synapses. *Blood* [Internet]. 2008 May 1 [Consultado a 30 março 2021];111(9):4660–3. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/111/9/4660/24506/Efficient-HIV1-transmission-from-macrophages-to-T>
 78. Nobile C, Petit C, Moris A, Skrabal K, Abastado J-P, Mammano F, et al. Covert Human Immunodeficiency Virus Replication in Dendritic Cells and in DC-SIGN-Expressing Cells Promotes Long-Term Transmission to Lymphocytes. *J Virol*. 2005 May;79(9):5386–99.
 79. Coleman CM, Gelais CS, Wu L. Cellular and Viral Mechanisms of HIV-1 Transmission Mediated by Dendritic Cells NIH Public Access \$watermark-text \$watermark-text \$watermark-text. *Adv Exp Med Biol*. 2013 Jan 1;762:109–30.
 80. Swanstrom R, Coffin J. HIV-1 Pathogenesis: The Virus. 2012 Dec [Consultado a 1 abril 2021]; Disponível em: www.perspectivesinmedicine.org
 81. Kandathil AJ, Sugawara S, Balagopal A. Are T cells the only HIV-1 reservoir. *Retrovirology*. 2016;13(1):1–10.
 82. Saksena Bin Wang Li Zhou Maly Soedjono Yung Shwen Ho Viviane Conceicao NK. HIV reservoirs in vivo and new strategies for possible eradication of HIV from the reservoir sites [Internet]. 2010 Jun [Consultado a 1 abril 2021]. Disponível em: www.dovepress.com
 83. Apetrei C, Loussert-Ajaka I, Descamps D, Damond F, Saragosti S, Brun-Vézinet F, et al. Lack of screening test sensitivity during HIV-1 non-subtype B seroconversions. *AIDS* [Internet]. 1996 Nov [Consultado a 8 abril 2021];10(14). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8970678/>
 84. Parekh B, Phillips S, Granade TC, Baggs J, Hu DJ, Respass R. Impact of HIV type 1 subtype variation on viral RNA quantitation. *AIDS Res Hum Retroviruses* [Internet]. 1999 Jan 20 [Consultado a 8 abril 2021];15(2):133–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10029245/>
 85. Descamps D, Collin G, Letourneur F, Apetrei C, Damond F, Loussert-Ajaka I, et al. Susceptibility of human immunodeficiency virus type 1 group O isolates to antiretroviral agents: in vitro phenotypic and genotypic analyses. *J Virol* [Internet]. 1997 [Consultado a 8 abril 2021];71(11):8893–8. Disponível em: [/pmc/articles/PMC192360/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/112360/)
 86. Apetrei C, Descamps D, Collin G, Loussert-Ajaka I, Damond F, Duca M, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype F Reverse Transcriptase Sequence and Drug Susceptibility. *J Virol* [Internet]. 1998 May 1 [Consultado a 8 abril 2021];72(5):3534–8. Disponível em: [/pmc/articles/PMC109572/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/109572/)
 87. Naturally occurring decreased susceptibility of HIV-1 subtype G to protease inhibitors - Wikidata [Internet]. 2020 [Consultado a 8 abril 2021]. Disponível em: <https://www.wikidata.org/wiki/Q74773928>
 88. Santos AF, Soares MA. HIV genetic diversity and drug resistance [Internet]. Vol. 2, Viruses. MDPI AG; 2010 [Consultado a 8 abril 2021]. p. 503–31. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3185604/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3185604/)
 89. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp 120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody [Internet]. Vol. 393, Nature. NIH Public Access; 1998 [Consultado a 8 abril 2021]. p. 648–59. Disponível em: [/pmc/articles/PMC5629912/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5629912/)
 90. Kwong PD, Doyle ML, Casper DJ, Cicala C, Leavitt SA, Majeed S, et al. HIV-1 evades antibody-mediated neutralization through conformational masking of receptor-binding sites. *Nature* [Internet]. 2002 Dec 12 [Consultado a 8 abril 2021];420(6916):678–82. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12478295/>
 91. Finzi D, Siliciano RF. Viral dynamics in HIV-1 infection [Internet]. Vol. 93, Cell. Elsevier B.V.; 1998 [Consultado a 8 abril 2021]. p. 665–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9630210/>
 92. Preston BD, Keulen W, Nijhuis M, Schuurman R, Berkhout B, Boucher C, et al. Reverse transcriptase fidelity and HIV-1 variation [Internet]. Vol. 275, Science. American Association for the Advancement of Science; 1997 [Consultado a 8 abril 2021]. p. 228–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8999549/>
 93. Ho DD, Neumann AU, Perelson AS, Chen W, Leonard JM, Markowitz M. Rapid turnover of plasma

- virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature* [Internet]. 1995 Jan 12 [Consultado a 8 abril 2021];373(6510):123–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7816094/>
94. Loreto S, Azevedo-Pereira JM. A infecção por HIV – importância das fases iniciais e do diagnóstico precoce. *Acta Farm Port* [Internet]. 2012;1(2):5–17. Disponível em: <http://www.actafarmacaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/18/19>
 95. Viremia - Ciberdúvidas da Língua Portuguesa [Internet]. [Consultado a 27 março 2021]. Disponível em: <https://ciberduvidas.iscte-iul.pt/consultorio/perguntas/viremia/12213>
 96. Miranda AM. Evolução natural da infecção por VIH - Aspectos clínicos. *Rev Port Med Geral e Fam* [Internet]. 2003;19(6):587–97. Disponível em: <http://www.rpmgf.pt/ojs/index.php?journal=rpmgf&page=article&op=view&path%5B%5D=9993>
 97. Cooper D, Maclean P, Finlayson R, Michelmore H, Gold J, Donovan B, et al. Acute AIDS Retrovirus Infection - Definition of a Clinical Illness Associated with Seroconversion. *Lancet*. 1985;325(8428):537–40.
 98. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;34(4):233–44.
 99. Organização Mundial de Saúde - OMS. Assintomáticos, Pré-sintomáticos e Sinais e Sintomas Ligeiros de COVID-19. Disponível em: <https://www.afro.who.int/sites/default/files/Covid-19/Technical%20documents/Assintom%C3%A1ticos%20Pr%C3%A9-sintom%C3%A1ticos%20e%20Sinais%20e%20Sintomas%20Ligeiros%20de%20COVID-19.pdf>
 100. 20 Years of HIV-2 Infection in Portugal: Trends and Changes in Epidemiology [Internet]. 2009 [Consultado a 27 março 2021]. Disponível em: moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwatermark.silverchair.com%2F48-8-1166a.pdf%3Ftoken%3DAQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAApkwggKVBgkqkiG9w0BBwagggKGMIIcggIBADCCAnsGCSqSI
 101. Seroconversão [Internet]. [Consultado a 27 março 2021]. Disponível em: <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/seroconversão>
 102. Rosenberg ES, Billingsley JM, Caliendo AM, Boswell SL, Sax PE, Kalams SA, et al. Vigorous HIV-1 Specific CD4+ T Cell Responses Associated with Control of Viremia. 1997;278(November):1447–50.
 103. Wersom ESS., Motta LR., Bazzo ML, Franchini M, Ferreira; JODC. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde; Secr Vigilância em Saúde; Dep DST, Aids e Hepatites Virais. 2013;(February 2014):5–55.
 104. Facente SN, Grebe E, Pilcher CD, Busch MP, Murphy G, Welte A. Estimated Dates of Detectable Infection (EDDIs) as an improvement upon Fiebig staging for HIV infection dating. *Epidemiol Infect*. 2020; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32070438/>
 105. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. [Internet]. Vol. 202 Suppl 2, *The Journal of infectious diseases*. Oxford Academic; 2010 [Consultado a 22 maio 2021]. p. 270–7. Disponível em: https://academic.oup.com/jid/article/202/Supplement_2/S270/852813
 106. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV-1 infection: Clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(1):11–23.
 107. HIV.gov. How Is HIV Transmitted? [Internet]. 2019 [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.hiv.gov/hiv-basics/overview/about-hiv-and-aids/how-is-hiv-transmitted>
 108. DGS. Vírus da imunodeficiência humana (VIH) [Internet]. 2019 [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/>
 109. Avert. Pregnancy, childbirth & breastfeeding and HIV [Internet]. 2021 [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.avert.org/hiv-transmission-prevention/pregnancy-childbirth-breastfeeding>
 110. CDC. HIV Transmission [Internet]. [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
 111. Avert. Symptoms and stages of HIV infection [Internet]. 2020 [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.avert.org/about-hiv-aids/symptoms-stages>
 112. Cedars-Sinai. AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) [Internet]. [Consultado a 28 março 2021].

- Disponível em: <https://www.cedars-sinai.org/health-library/diseases-and-conditions/a/aids-acquired-immunodeficiency-syndrome.html>
113. NHS. HIV and AIDS - Symptoms [Internet]. 2018 [Consultado a 28 março 2021]. Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/hiv-and-aids/symptoms/>
 114. Edward R. Cachay. Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) - Infecções [Internet]. 2019 [Consultado a 8 março 2021]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/infecções/infecção-pelo-virus-da-imunodeficiência-humana-hiv/infecção-pelo-virus-da-imunodeficiência-humana-hiv>
 115. Mayer KH, Ramjee G. The current status of the use of oral medication to prevent HIV transmission [Internet]. Vol. 10, Current Opinion in HIV and AIDS. Lippincott Williams and Wilkins; 2015 [Consultado a 12 abril 2021]. p. 226–32. Disponível em: </pmc/articles/PMC5002947/>
 116. Direção-Geral da Saúde. Profilaxia de Pré-exposição da Infeção por VIH no Adulto. 2018;1–20. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0252017-de-28112017-pdf.aspx>
 117. Direção Geral de Saúde (DGS). Profilaxia pré-exposição – SNS [Internet]. 2017 [Consultado a 12 abril 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/12/05/vih-e-sida-profilaxia-pre-exposicao/>
 118. Ser +. Prevenção - Prevenção - Profilaxia Pós-Exposição [Internet]. [Consultado a 12 abril 2021]. Disponível em: <http://www.sermais.pt/content/default.asp?idcat=profilaxiaPosExposicao&idCatM=prevencao&idContent=83000B64-B94F-4D62-A7E5-217C8730492C>
 119. Organização Mundial de Saúde (OMS). POST-EXPOSURE PROPHYLAXIS TO PREVENT HIV INFECTION. 2007.
 120. Organização Mundial de Saúde (OMS). Directrices unificadas sobre el uso de los antirretrovirales en el tratamiento y la prevención de la infección por HIV [Internet]. 2013 Jun [Consultado a 12 abril 2021]. Disponível em: moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fapps.who.int%2Firis%2Fbitstream%2Fhandle%2F10665%2F129493%2F9789243505725_spa.pdf%3Fsequence%3D1
 121. Coordenação Nacional para a Infecção VIH/SIDA. Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH/SIDA [Internet]. 2011 [Consultado a 12 abril 2021]. Disponível em: <http://www.sida.pt>
 122. Dicionário Online Priberam de Português. Rastreo [Internet]. [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: <https://dicionario.priberam.org/rastreo>
 123. VIHDA. Testes de Diagnóstico do HIV [Internet]. [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: <https://www.vihda.pt/saber-sobre-o-hiv/que-tipo-de-teste-existem/>
 124. IREPS. Les Tests Rapides d’Orientation Diagnostique (TROD) [Internet]. 2014 [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: <moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=http%3A%2F%2Fireps.oxatis.com%2FFiles%2F93216%2F142049990761115.pdf>
 125. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis. Lancet. 1996;348(9021):176–9.
 126. Alcione A. Machado, João Carlos da Costa. Métodos laboratoriais para o diagnóstico da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) [Internet]. 1999 [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/12688/14465>
 127. International B. HIV Curriculum for the health professional [Internet]. 2010 [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: www.bayloraids.org
 128. Haute Autorité de Santé - HAS. HIV infection screening in France - Screening Strategies [Internet]. 2009 Oct [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: www.has-sante.fr
 129. Maria José Campos, Miguel Rocha. Rastreo da infeção pelo VIH e riscos de transmissão sexual Agosto de 2017 [Internet]. 2017 Aug [Consultado a 13 abril 2021]. Disponível em: www.gatportugal.org
 130. Mahmood T, Yang PC. Western blot: Technique, theory, and trouble shooting. N Am J Med Sci [Internet]. 2012 Sep [Consultado a 13 abril 2021];4(9):429–34. Disponível em: </pmc/articles/PMC3456489/>

131. Hecht FM, Busch MP, Rawal B, Webb M, Rosenberg E, Swanson M, et al. Use of laboratory tests and clinical symptoms for identification of primary HIV infection. *Aids*. 2002;16(8):1119–29.
132. Direção-Geral de Saúde (DGS). Testes rápidos de rastreio de infeções por VIH, VHB e VHC [Internet]. 2020 [Consultado a 14 abril 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/guia/testes-de-rastreio-de-infecoes/testes-rapidos-de-rastreio-de-infecoes-por-vih-vhb-e-vhc/>
133. Autotest VIH® [Internet]. 2019 [Consultado a 14 abril 2021]. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-VIH-par-AAZ-139.html>
134. Direção-Geral de Saúde (DGS). Autotestes de rastreio de infeção por VIH [Internet]. 2020 [Consultado a 14 abril 2021]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/guia/testes-de-rastreio-de-infecoes/autotestes-de-rastreio-de-infecao-por-vih/>
135. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB, et al. Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV- infected injection drug users: Plasma viral load and CD4+ cell count. *J Am Med Assoc* [Internet]. 1998 Jan 7 [Consultado a 14 abril 2021];279(1):35–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9424041/>
136. WM E-S, J L, JD N, F G, D A, RC A, et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Nov 30 [Consultado a 14 abril 2021];355(22):2283–96. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17135583/>
137. Dr Hayley Willacy. Human Immunodeficiency Virus (HIV). Symptoms and Info | Patient [Internet]. 2020 [Consultado a 14 abril 2021]. Disponível em: <https://patient.info/doctor/human-immunodeficiency-virus-hiv>
138. Organização Mundial de Saúde (OMS) e colaboradores. Patient Monitoring Guidelines For Hiv Care And Antiretroviral Therapy (ART) [Internet]. 2006 [Consultado a 15 abril 2021]. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/en>
139. Trevor BGKSBMAJ. Farmacologia Básica e Clínica - Bertram Katzung, 12ªed. 2014. p. Capítulo 49-pag 861.
140. Greta Hughson. Medicamentos Antirretrovirais . 2014. Disponível em: <https://www.gatportugal.org/public/uploads/publicacoes/brochuras/medicamentosantirretrovirais2014.pdf>
141. ARVs target specific steps in the HIV replication cycle. | Download Scientific Diagram [Internet]. [Consultado a 23 agosto 2021]. Disponível em: https://www.researchgate.net/figure/ARVs-target-specific-steps-in-the-HIV-replication-cycle_fig1_326687860
142. Infarmed. Prontuário Terapêutico Online - Antiviricos [Internet]. [Consultado a 18 abril 2021]. Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
143. Tseng A, Seet J, Phillips EJ. The evolution of three decades of antiretroviral therapy: challenges, triumphs and the promise of the future. [Consultado a 18 abril 2021];
144. No passado 20 de Março de 1987 [Internet]. 2008 [Consultado a 18 abril 2021]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2008/03/20/jornal/no-passado-20-de-marco-de-1987-253834>
145. INFARMED IP. Meio Hospitalar - Monitorização do Consumo de Medicamentos: Setembro 2020. 2020 Sep. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-hospitalar/medicamentos-vih/sida>
146. INFARMED IP. Meio Hospitalar - Monitorização do Consumo de Medicamentos: Dezembro 2019. 2015 Dec. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-hospitalar/medicamentos-vih/sida>
147. INFARMED IP. Medicamentos VIH/SIDA - INFARMED, I.P. [Internet]. [Consultado a 18 abril 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/monitorizacao-mercado/benchmarking/benchmarking-hospitalar/medicamentos-vih/sida?fbclid=IwAR1Xxnz2uIOWiSidhLCgf51ZulU02h80Lwo2fOjE0RixDEWJ6iLW-cO9tjg>
148. COC. Genótipo e fenótipo: Qual a diferença? [Internet]. [Consultado a 25 abril 2021]. Disponível em: <https://www.coc.com.br/blog/soualuno/biologia/genotipo-e-fenotipo-qual-a-diferenca>
149. Mariane L, Charbel J&, El-Hani N. A genética em transformação: crise e revisão do conceito de gene [Internet]. 2010 [Consultado a 25 abril 2021]. Disponível em: <http://www.genome.gov/10005107#4>

150. Wright AF. Genetic Variation: Polymorphisms and Mutations. In: Encyclopedia of Life Sciences [Internet]. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [Consultado a 25 abril 2021]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/npg.els.0005005>
151. Francis S. Collins MD. Copy Number Variation (CNV) [Internet]. [Consultado a 25 abril 2021]. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Copy-Number-Variation>
152. Johnson JA. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? *Pharmacogenomics*. 2013 May;14(7):835–43.
153. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. 2015 Oct 15 [Consultado a 26 abril 2021]; Disponível em: <http://www.pmda.go.jp/english/>
154. SNS - Serviço Nacional de Saúde. Medicina personalizada na Europa [Internet]. 2017 [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/20/medicina-personalizada-na-europa/>
155. Kulshreshtha C, P. VM, T.M. PK. The Path of Personalized Medicine: Regulatory Perspective. *Int J Drug Regul Aff*. 2018;3(1):14–29.
156. Cláudio Pestana. Medicina Convencional Vs Medicina Tradicional [Internet]. [Consultado a 25 abril 2021]. Disponível em: <https://pestanaosteopatia.pt/medicina-convencional-vs-medicina-tradicional/>
157. Alessandrini M, Chaudhry M, Dodgen TM, Pepper MS. Pharmacogenomics and Global Precision Medicine in the Context of Adverse Drug Reactions: Top 10 Opportunities and Challenges for the Next Decade. 2016 [Consultado a 25 abril 2021]; Disponível em: www.pharmgkb.org/view/dosing-guidelines.do?source=CPIC#
158. EMA. Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics [Internet]. London; 2002 Nov [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <http://www.emea.eu.int>
159. Evans WE, Mcleod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. 2003; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12571262/>
160. Brito M. A farmacogenética e a medicina personalizada Pharmacogenetics and personalized medicine. *Saúde Tecnol*. 2015;14:5–10.
161. Patrinos GP, Mitropoulou C. Measuring the Value of Pharmacogenomics Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(5):739–41.
162. Abimbola Farinde P. Visão Geral da Farmacodinâmica [Internet]. 2019 [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/farmacologia-clinica/farmacodinamica/visao-geral-da-farmacodinamica>
163. Burt T, Nandal S. Pharmacometabolomics in Early-Phase Clinical Development. *Clin Transl Sci*. 2016;9(3):128–38.
164. Victoria Rollinson, Richard M. Turner, Munir Pirmohamed. Pharmacogenomics: an overview - The Pharmaceutical Journal [Internet]. 2017 [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://pharmaceutical-journal.com/article/ld/pharmacogenomics-an-overview>
165. Jeremias G, Pereira JL. O papel da epigenética na compreensão das respostas dos organismos dulçaquícolas às flutuações ambientais: teria Lamarck razão? *Rev Captar Ciência e Ambient para Todos*. 2018;7(1):39–54.
166. Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. A Epigenética Aplicada ao Diagnóstico Laboratorial Clínico [Internet]. [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://www.estesl.ipl.pt/cursos/cursos-de-curta-duracao/a-epigenetica-aplicada-ao-diagnostico-laboratorial-clinico>
167. Epigenetics: Fundamentals, History, and Examples | What is Epigenetics? [Internet]. [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://www.whatisepigenetics.com/fundamentals/>
168. CDC. What is Epigenetics? [Internet]. 2020 [Consultado a 26 abril 2021]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/genomics/disease/epigenetics.htm>
169. World Health Organization - OMS. Medicines use in primary care in developing and transitional countries. Geneva; 2009.
170. Siramshetty VB, Nickel J, Omieczynski C, Gohlke BO, Drwal MN, Preissner R. WITHDRAWN - A resource for withdrawn and discontinued drugs. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2016 Jan 4 [Consultado a 3 maio

- 2021];44(D1):D1080–6. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/44/D1/D1080/2502677>
171. Fung M, Thornton A, Mybeck K, Wu JHH, Hornbuckle K, Muniz E. Evaluation of the Characteristics of Safety Withdrawal of Prescription Drugs from Worldwide Pharmaceutical Markets-1960 to 1999. *Ther Innov Regul Sci*. 2001;35(1):293–317.
 172. Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. Vol. 6, *Pharmacogenomics Journal*. 2006. p. 16–21.
 173. Schork NJ, Topol EJ. Genotype-based risk and pharmacogenetic sampling in clinical trials. *J Biopharm Stat*. 2010;20(2):315–33.
 174. Burt T, Dhillon S. Pharmacogenomics in early-phase clinical development. 2013 Jul; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23837482/>
 175. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina J-M, Workman C, Tomažič J, et al. HLA-B*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir [Internet]. 2008 Feb [Consultado a 3 maio 2021]. Disponível em: www.nejm.org
 176. Johnson JA. Pharmacogenetics in clinical practice: how far have we come and where are we going? *Pharmacogenomics*. 2013 Mar;14(7):835–43.
 177. Sukasem C, Sungkanuparph S, Li JJJ, Menard V, Benish RL, Jurevic RJ, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, et al., editors. *Pharmacogenomics*. 2015 Oct 7;11(2):997–1006.
 178. Patrinos GP, Mitropoulou C. Measuring the Value of Pharmacogenomics Evidence. Vol. 102, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Nature Publishing Group; 2017. p. 739–41.
 179. Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: Princípios, aplicações e perspectivas. *Medicina (B Aires)*. 2006;39(4):515–21.
 180. A Pirazzoli, G Recchia. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: are they still promising? [Internet]. 2003 [Consultado a 3 maio 2021]. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1043661803003608?token=530098D02DB141535138A79CAA005B058D7F08281FC2E428883BC53D431CFD584B1EEE2481EEF5584AECCEB928CCCE65&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210505210858>
 181. Roche. O que são biomarcadores? [Internet]. 2020 [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: <https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/o-que-sao-biomarcadores-.html>
 182. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic Biomarkers for Prediction of Severe Adverse Drug Reactions. *N Engl J Med*. 2008 Feb 7;358(6):637–9.
 183. David Lin BSc, Zsuzsanna Hollander, Anna Meredith BSc, Bruce M McManus. Searching for “omic” biomarkers [Internet]. 2007 [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0828282X09710487?token=48BE0E1B5AD487AE2A5DDDBF7696C7239231DFDB1B872CF491D4496BAA91F71274F0F763632A1C50DD2163D11A2D6238&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210505212122>
 184. Wen JG, Wu L, Pu XX, He FZ, Liu MZ, Zhou HH, et al. Pharmacogenomics research: A potential strategy for drug development. Vol. 70, *Pharmazie*. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH; 2015. p. 437–45.
 185. FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling | FDA [Internet]. 2021 [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
 186. Pharm GKB [Internet]. 2021 [Consultado a 2021 Sep 21]. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/>
 187. Silvado C. Farmacogenética e Antiepilepticos (Farmacologia das drogas antiepilepticas: da teoria à prática) [Internet]. Vol. 14, *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008 [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: www.icp.org.nz.
 188. Relling M V, Evans WE. Pharmacogenomics in the clinic. 2015 Oct 15 [Consultado a 25 abril 2021]; Disponível em: <http://www.pmda.go.jp/english/>
 189. Sofia I, Carvalho C. O PAPEL DA FARMACOGENÓMICA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA. 2018. Disponível em: https://eg.uc.pt/bitstream/10316/84715/1/IldaCarvalho_DM_jun2018_Final.pdf

190. European Medicines Agency - EMA. Reflection Paper co-development of PG biomarkers and Assays in the context of drug development [Internet]. London; 2010 Jun [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: [moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.ema.europa.eu%2Fen%2Fdocuments%2Fscientific-guideline%2Freflection-paper-co-development-pharmacogenomic-biomarkers-assays-context-drug-development_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-reflection-paper-co-development-pharmacogenomic-biomarkers-assays-context-drug-development_en.pdf)
191. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. 2013 Feb;
192. GenoMed – GenoMed [Internet]. [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: <https://genomed.pt/>
193. Sally A. Huston, Martin M. Zdanowicz, James W. Fetterman. Pharmacogenomics in advanced pharmacy practice experiences [Internet]. [Consultado a 4 maio 2021]. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S187712971000078X?token=59B6376EDA6B229BAF1CE996AAAD375FABCAC9CD876E8741CD54020921EBC303676BFF912026B4954281545F6AD51688&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210506183934>
194. Limaye N. Pharmacogenomics, Theranostics and Personalized Medicine - The complexities of clinical trials: challenges in the developing world. *ATG* [Internet]. 2013 [Consultado a 5 maio 2021];2:17–21. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atg.2013.05.002>
195. Klein ME, Parvez M, Shin J-G. Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions. *J Pharm Sci* [Internet]. 2017 [Consultado a 5 maio 2021];106:2368–79. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.051>
196. EMA - Committee for Human Medicinal Products. ICH guideline E18 on genomic sampling and management of genomic data [Internet]. London; 2017 Sep [Consultado a 5 maio 2021]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
197. Issa AM. Ethical considerations in clinical pharmacogenomics research. Vol. 21, *Trends in Pharmacological Sciences*. Elsevier Ltd; 2000. p. 247–9.
198. European Medicines Agency - EMA. Guideline on good pharmacogenomic practice [Internet]. London; 2018 Feb [Consultado a 5 maio 2021]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
199. Ethical Conduct for Research Involving Humans [Internet]. 2019 [Consultado a 2021 5 maio 2021]. Disponível em: www.nserc-crsng.gc.ca
200. Lee Ventola C. Pharmacogenomics in Clinical Practice Reality and Expectations. Vol. 36. 2011 Jul.
201. European Medicines Agency - EMA. Guideline on key aspects for the use of pharmacogenomics in the pharmacovigilance of medicinal products [Internet]. London; 2015 Sep [Consultado a 5 maio 2021]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
202. Ehmann F, Caneva L, Papaluca M. European Medicines Agency initiatives and perspectives on pharmacogenomics. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2014 Apr [Consultado a 5 maio 2021];77(4):612–7. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3971978/](http://pmc/articles/PMC3971978/)
203. Şardaş S. Pharmacogenovigilance – An Idea whose Time has Come. *Economist*. 2010;390(8622):1–3.
204. European Medicines Agency - EMA. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) [Internet]. London; 2018 Nov [Consultado a 6 maio 2021]. Disponível em: www.ema.europa.eu/contact
205. INFARMED IP. Sistema de farmacovigilância [Internet]. [Consultado a 6 maio 2021]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia/sistema-de-farmacovigilancia>
206. Ehmann F, Caneva L, Prasad K, Paulmichl M, Maliepaard M, Llerena A, et al. Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective. *Pharmacogenomics J* [Internet]. 2015;15(3):201–10. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/tj.2014.86>
207. Matos M. Resumo de Características do Medicamento, Folheto Informativo e Rotulagem e Informação Legal na Publicidade [Internet]. 2018 [Consultado a 6 maio 2021]. Disponível em: [moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.ordemfarmaceuticos.pt%2Ffotos%2Feditor%2FColegios_de_Especialidade%2FTitulo_Especialidade%2FEspecialidade_AR%2FEspecialistas_Anteriores%2F2018%2FMaria_Susana_Duarte_dos_Santos_Paulos_da_Silva_Matos_Resumo_de_Caracteristicas_do_](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/Feditor%2FColegios_de_Especialidade%2FTitulo_Especialidade%2FEspecialidade_AR%2FEspecialistas_Anteriores%2F2018%2FMaria_Susana_Duarte_dos_Santos_Paulos_da_Silva_Matos_Resumo_de_Caracteristicas_do_)

208. Packeiser PB, Resta DG. Farmacoeconomia: Uma Ferramenta Para a Gestão Dos Gastos Com Medicamentos Em Hospitais Públicos. *Infarma - Ciências Farm.* 2014;26(4):215–23.
209. Serviço Nacional de Saúde - SNS. Orçamento do Estado 2021 [Internet]. 2019 [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2020/10/13/orcamento-do-estado-2021/>
210. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Despacho do Ministério da Saúde n.º 19 064/99, de 9 de Setembro [Internet]. 1999 [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fdocuments%2F15786%2F1072289%2Fdespacho_19064-99.pdf
211. INFARMED. Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde [Internet]. 2019 Dec [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: www.infarmed.pt
212. Berm EJJ, De Loeff M, Wilffert B, Boersma C, Annemans L, Vegter S, et al. Economic evaluations of pharmacogenetic and pharmacogenomic screening tests: A systematic review. Second update of the literature. *PLoS One.* 2016;11(1):1–22.
213. Verbelen M, Lewis CM. Cost-effectiveness of pharmacogenetic-guided treatment: are we there yet? *Nat Publ Gr* [Internet]. 2017 Jun 13 [Consultado a 7 maio 2021];17:395–402. Disponível em: www.nature.com/tpj
214. Payne K. Cost–effectiveness analysis in pharmacogenomics [Internet]. 2010 [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: <moz-extension://84170746-f296-49e1-9416-0fde3db40112/enhanced-reader.html?openApp&pdf=https%3A%2F%2Fwww.futuremedicine.com%2Fdoi%2Fpdf%2F10.2217%2Fpgs.10.45>
215. Faulkner E, Annemans L, Garrison L, Helfand M, Holtorf A-P, Hornberger J, et al. Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine-Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group. *Value Heal* [Internet]. 2012 [Consultado a 7 maio 2021];15:1162–71. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.006>
216. Pereira J, Barbosa C. Avaliação económica aplicada aos medicamentos. *PharmacoEconomics - SRA Formação Contínua.* 2015;(February):7–20.
217. Ulrich M, Zanger, Matthias Schwab. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2017 [Consultado a 7 maio 2021]. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0163725813000065?token=A3CE6ECA58E1565F3EC145DED8BBB8323A97329C3EC2A3FBBDDCC283716334571144596E667ED908CE8ED8C29920E88&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210507202426>
218. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. 2011 Dec [Consultado a 8 maio 2021]; Disponível em: <http://www.personalizedmedicinecoalition.org/>
219. Rothstein MA, Epps PG. Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nat Rev Genet.* 2001;2(3):228–31.
220. Haycox A, Pirmohamed M, McLeod C, Houten R, Richards S. Through a Glass Darkly: Economics and Personalised Medicine. *Pharmacoeconomics.* 2014;32(11):1055–61.
221. Stallings SC, Huse D, Finkelstein SN, Crown WH, Witt WP, Maguire J, et al. A framework to evaluate the economic impact of pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2006;7(6):853–62.
222. Plumpton CO, Roberts D, Pirmohamed M, Hughes DA. A Systematic Review of Economic Evaluations of Pharmacogenetic Testing for Prevention of Adverse Drug Reactions. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(8):771–93.
223. Guerreiro C, Aldir I, Oliveira J, Mansinho K, Marques L, Doroana M, et al. Recomendações Portuguesas para o tratamento da infeção por VIH-1 e VIH-2 (2016). *Dir da Saúde.* 2016;
224. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26 [Consultado a 14 junho 2021];336(7650):924–6. Disponível em: [/pmc/articles/PMC2335261/](http://pmc/articles/PMC2335261/)

225. Balshem H, Helfand M, Sch€ Unemann C J, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. 2011 Jul 30;
226. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) [Internet]. 2009 [Consultado a 14 junho 2021]. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
227. Direção-Geral da Saúde. Norma nº029/2017: Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto. Normas Direção-Geral da Saúde [Internet]. 2017;(029/2017):1–23. Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
228. Richard D Moore et al. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 Feb 1 [Consultado a 21 setembro 2021];44(3):441–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17205456/>
229. Hasina Samji et al. Closing the gap: increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada. *PLoS One* [Internet]. 2013 Dec 18 [Consultado a 26 setembro 2021];8(12). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24367482/>
230. Jens D Lundgren et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [Consultado a 26 setembro 2021];373(9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26192873/>
231. Christine Danel et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Aug 27 [Consultado a 26 setembro 2021];373(9):808–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26193126/>
232. European AIDS Clinical Society (EACS). Linhas Orientadoras - EACS (2019). 2019;(November):1–123. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.0-portuguese.pdf>
233. Mulrow CD. Systematic Reviews Rationale for systematic reviews. 1994.
234. Oscar Campana Á. Metodologia da investigação científica aplicada à área biomédica-2. Investigações na área médica. Vol. 25, *J Pneumol*.
235. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
236. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. 2009 Jul [Consultado a 14 junho 2021];6(7). Disponível em: <http://www.prisma-statement>.
237. Higgins JP, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2011 [Consultado a 26 maio 2021]. Disponível em: <https://handbook-5-1.cochrane.org/>
238. Stone PW. Popping the (PICO) question in research and evidence-based practice. Vol. 15, *Applied Nursing Research*. W.B. Saunders; 2002. p. 197–8.
239. University of Oxford. The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [Consultado a 23 agosto 2021]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf
240. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004 Mar;5(2):203–11.
241. Hughes DA, Vilar FJ, Ward CC, Alfirevic A, Park BK, Pirmohamed M. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in preventing abacavir hypersensitivity. *Pharmacogenetics*. 2004 Jun;14(6):335–42.
242. Lucas A, Nolan D, Mallal S. HLA-B*5701 screening for susceptibility to abacavir hypersensitivity. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Apr;59(4):591–3.
243. Rodríguez-Nóvoa S, García-Gascó P, Blanco F, González-Pardo G, Castellares C, Moreno V, et al. Value of the HLA-B*5701 allele to predict abacavir hypersensitivity in Spaniards. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007 Nov;23(11):1374–6.
244. Hughes CA, Foisy MM, Dewhurst N, Higgins N, Robinson L, Kelly D V, et al. Abacavir hypersensitivity reaction: an update. *Ann Pharmacother*. 2008 Mar;42(3):387–96.

245. Hughes AR, Spreen WR, Mosteller M, Warren LL, Lai EH, Brothers CH, et al. Pharmacogenetics of hypersensitivity to abacavir: from PGx hypothesis to confirmation to clinical utility. *Pharmacogenomics J*. 2008 Dec;8(6):365–74.
246. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Apr;46(7):1111–8.
247. Rodríguez-Nóvoa S, Soriano V. Current trends in screening across ethnicities for hypersensitivity to abacavir. *Pharmacogenomics*. 2008 Oct;9(10):1531–41.
248. Hughes AR, Brothers CH, Mosteller M, Spreen WR, Burns DK. Genetic association studies to detect adverse drug reactions: abacavir hypersensitivity as an example. *Pharmacogenomics*. 2009 Feb;10(2):225–33.
249. Phillips E, Mallal S. Successful translation of pharmacogenetics into the clinic: the abacavir example. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(1):1–9.
250. Rodríguez-Nóvoa S, Cuenca L, Morello J, Córdoba M, Blanco F, Jiménez-Nácher I, et al. Use of the HCP5 single nucleotide polymorphism to predict hypersensitivity reactions to abacavir: correlation with HLA-B*5701. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Aug;65(8):1567–9.
251. Sanchez-Giron F, Villegas-Torres B, Jaramillo-Villafuerte K, Silva-Zolezzi I, Fernandez-Lopez JC, Jimenez-Sanchez G, et al. Association of the genetic marker for abacavir hypersensitivity HLA-B*5701 with HCP5 rs2395029 in Mexican Mestizos. *Pharmacogenomics*. 2011 Jun;12(6):809–14.
252. Badulli C, Sbarsi I, Di Giorgio D, Mantovani M, Maserati R, Barbarini G, et al. A new approach to safely type for HLA the HIV infected people eligible to abacavir therapy: saliva or buccal swab as reliable DNA sources. *Clin Chim Acta*. 2011 Oct;412(21–22):1995–8.
253. Giorgini S, Martinelli C, Tognetti L, Carocci A, Giuntini R, Mastronardi V, et al. Use of patch testing for the diagnosis of abacavir-related hypersensitivity reaction in HIV patients. *Dermatol Ther*. 2011;24(6):591–4.
254. Nolan D. HLA-B*5701 screening prior to abacavir prescription: clinical and laboratory aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2009;46(3):153–65.
255. Arrieta-Bolaños E, Madrigal JA, Marsh SGE, Shaw BE, Salazar-Sánchez L. The frequency of HLA-B(*)57:01 and the risk of abacavir hypersensitivity reactions in the majority population of Costa Rica. *Hum Immunol*. 2014 Nov;75(11):1092–6.
256. Ruiz-Iruela C, Padullés-Zamora N, Podzamczar-Palmer D, Alonso-Pastor A, Candás-Estébanez B, Alía-Ramos P, et al. HLA-B*57: 01 genotyping in the prevention of hypersensitivity to abacavir: 5 years of experience. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Aug;26(8):390–6.
257. Kile DA, MaWhinney S, Aquilante CL, Rower JE, Castillo-Mancilla JR, Anderson PL. A population pharmacokinetic-pharmacogenetic analysis of atazanavir. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Oct;28(10):1227–34.
258. Gammal RS, Court MH, Haidar CE, Iwuchukwu OF, Gaur AH, Alvarellos M, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for UGT1A1 and Atazanavir Prescribing. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Apr;99(4):363–9.
259. Panagopoulos P, Maltezos E, Hatzakis A, Paraskevis D. Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients: the impact of the UGT1A1*28 allele. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:205–8.
260. Poblete D, Bernal F, Lull G, Archiles S, Vasquez P, Chanqueo L, et al. Pharmacogenetic Associations Between Atazanavir/UGT1A1*28 and Efavirenz/rs3745274 (CYP2B6) Account for Specific Adverse Reactions in Chilean Patients Undergoing Antiretroviral Therapy. *Front Pharmacol*. 2021;12:660965.
261. Borghetti A, Calcagno A, Lombardi F, Cusato J, Belmonti S, D’Avolio A, et al. SLC22A2 variants and dolutegravir levels correlate with psychiatric symptoms in persons with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Apr;74(4):1035–43.
262. Elliot ER, Neary M, Else L, Khoo S, Moyle G, Carr DF, et al. Genetic influence of ABCG2, UGT1A1 and NR1I2 on dolutegravir plasma pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2020 May;75(5):1259–66.
263. Belkhir L, Elens L, Zech F, Panin N, Vincent A, Yombi JC, et al. Interaction between Darunavir and Etravirine Is Partly Mediated by CYP3A5 Polymorphism. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165631.

264. Siccardi M, D'Avolio A, Nozza S, Simiele M, Baietto L, Stefani FR, et al. Maraviroc is a substrate for OATP1B1 in vitro and maraviroc plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 521 T>C polymorphism. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Dec;20(12):759–65.
265. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir coformulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010 Apr;20(4):217–30.
266. D'Avolio A, Carcieri C, Cusato J, Simiele M, Calcagno A, Allegra S, et al. Intracellular accumulation of atazanavir/ritonavir according to plasma concentrations and OATP1B1, ABCB1 and PXR genetic polymorphisms. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Nov;69(11):3061–6.
267. Singkham N, Avihingsanon A, Thammajaruk N, Ruxrungtham K, Bunupuradah T, Kiertiburanakul S, et al. Influence of CYP3A5 and SLCO1B1 polymorphisms on atazanavir/r concentrations in Thai HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2019 May;20(7):517–27.
268. Coelho AVC, Silva SPS, Zandonà L, Stocco G, Decorti G, Crovella S. Role of inosine triphosphate pyrophosphatase gene variant on fever incidence during zidovudine antiretroviral therapy. *Genet Mol Res*. 2017 Jan;16(1).
269. Izzedine H, Hulot J-S, Villard E, Goyenville C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis*. 2006 Dec;194(11):1481–91.
270. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics*. 2009 Oct;10(10):1675–85.
271. Nishijima T, Komatsu H, Higasa K, Takano M, Tsuchiya K, Hayashida T, et al. Single nucleotide polymorphisms in ABCC2 associate with tenofovir-induced kidney tubular dysfunction in Japanese patients with HIV-1 infection: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Dec;55(11):1558–67.
272. Moss DM, Neary M, Owen A. The role of drug transporters in the kidney: lessons from tenofovir. *Front Pharmacol*. 2014;5:248.
273. Baxi SM, Greenblatt RM, Bacchetti P, Cohen M, DeHovitz JA, Anastos K, et al. Evaluating the association of single-nucleotide polymorphisms with tenofovir exposure in a diverse prospective cohort of women living with HIV. *Pharmacogenomics J*. 2018 Apr;18(2):245–50.
274. Rungtivasuwan K, Avihingsanon A, Thammajaruk N, Mitruk S, Burger DM, Ruxrungtham K, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of tenofovir in Thai HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2017 Nov;18(16):1481–90.
275. Gini J, Olagunju A, Dickinson L, Waitt C, Neary M, Else LJ, et al. Impact of pharmacogenetics and pregnancy on tenofovir and emtricitabine pharmacokinetics. *Pharmacogenomics*. 2019 Mar;20(4):217–23.
276. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Jan;15(1):1–5.
277. Frasco MA, Mack WJ, Van Den Berg D, Aouizerat BE, Anastos K, Cohen M, et al. Underlying genetic structure impacts the association between CYP2B6 polymorphisms and response to efavirenz and nevirapine. *AIDS*. 2012 Oct;26(16):2097–106.
278. Paganotti GM, Russo G, Sobze MS, Mayaka GB, Muthoga CW, Tawe L, et al. CYP2B6 poor metaboliser alleles involved in efavirenz and nevirapine metabolism: CYP2B6*9 and CYP2B6*18 distribution in HIV-exposed subjects from Dschang, Western Cameroon. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2015 Oct;35:122–6.
279. Čolić A, Alessandrini M, Pepper MS. Pharmacogenetics of CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 in HIV treatment in African populations: focus on efavirenz and nevirapine. *Drug Metab Rev*. 2015 May;47(2):111–23.
280. Erratum: Association of CYP2B6 Genetic Variation with Efavirenz and Nevirapine Drug Resistance in HIV-1 Patients from Botswana [Corrigendum]. Vol. 14, *Pharmacogenomics and personalized medicine*. 2021. p. 395.
281. Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, Sanne I, Wilkinson GR, Hinkle J, et al. Pharmacogenetics of

- nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Sep;43(6):783–6.
282. Lehr T, Yuan J, Hall D, Zimdahl-Gelling H, Schaefer HG, Staab A, et al. Integration of absorption, distribution, metabolism, and elimination genotyping data into a population pharmacokinetic analysis of nevirapine. *Pharmacogenet Genomics.* 2011 Nov;21(11):721–30.
 283. Brown KC, Hosseinipour MC, Hoskins JM, Thirumaran RK, Tien H-C, Weigel R, et al. Exploration of CYP450 and drug transporter genotypes and correlations with nevirapine exposure in Malawians. *Pharmacogenomics.* 2012 Jan;13(1):113–21.
 284. Vardhanabhuti S, Acosta EP, Ribaudo HJ, Severe P, Laloo U, Kumarasamy N, et al. Clinical and genetic determinants of plasma nevirapine exposure following an intrapartum dose to prevent mother-to-child HIV transmission. *J Infect Dis.* 2013 Aug;208(4):662–71.
 285. Ciccacci C, Di Fusco D, Marazzi MC, Zimba I, Erba F, Novelli G, et al. Association between CYP2B6 polymorphisms and Nevirapine-induced SJS/TEN: a pharmacogenetics study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013 Nov;69(11):1909–16.
 286. Carr DF, Chaponda M, Cornejo Castro EM, Jorgensen AL, Khoo S, Van Oosterhout JJ, et al. CYP2B6 c.983T>C polymorphism is associated with nevirapine hypersensitivity in Malawian and Ugandan HIV populations. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Dec;69(12):3329–34.
 287. Oluka MN, Okalebo FA, Guantai AN, McClelland RS, Graham SM. Cytochrome P450 2B6 genetic variants are associated with plasma nevirapine levels and clinical response in HIV-1 infected Kenyan women: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther.* 2015;12:10.
 288. Mhandire D, Lacerda M, Castel S, Mhandire K, Zhou D, Swart M, et al. Effects of CYP2B6 and CYP1A2 Genetic Variation on Nevirapine Plasma Concentration and Pharmacodynamics as Measured by CD4 Cell Count in Zimbabwean HIV-Infected Patients. *OMICS.* 2015 Sep;19(9):553–62.
 289. Ciccacci C, Latini A, Politi C, Mancinelli S, Marazzi MC, Novelli G, et al. Impact of glutathione transferases genes polymorphisms in nevirapine adverse reactions: a possible role for GSTM1 in SJS/TEN susceptibility. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Oct;73(10):1253–9.
 290. Giacomelli A, Riva A, Falvella FS, Oreni ML, Cattaneo D, Cheli S, et al. Clinical and genetic factors associated with increased risk of severe liver toxicity in a monocentric cohort of HIV positive patients receiving nevirapine-based antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis.* 2018 Nov;18(1):556.
 291. Ciccacci C, Borgiani P, Ceffa S, Sirianni E, Marazzi MC, Altan AMD, et al. Nevirapine-induced hepatotoxicity and pharmacogenetics: a retrospective study in a population from Mozambique. *Pharmacogenomics.* 2010 Jan;11(1):23–31.
 292. Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult Aids Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis.* 2005 Dec;192(11):1931–42.
 293. Ribaudo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2006 Feb;42(3):401–7.
 294. Mathiesen S, Justesen US, Von Lüttichau H-R, Hansen A-BE. Genotyping of CYP2B6 and therapeutic drug monitoring in an HIV-infected patient with high efavirenz plasma concentrations and severe CNS side-effects. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(8):733–5.
 295. Torno MS, Witt MD, Saitoh A, Fletcher C V. Successful use of reduced-dose efavirenz in a patient with human immunodeficiency virus infection: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2008 Jun;28(6):782–7.
 296. di Iulio J, Fayet A, Arab-Alameddine M, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, et al. In vivo analysis of efavirenz metabolism in individuals with impaired CYP2A6 function. *Pharmacogenet Genomics.* 2009 Apr;19(4):300–9.
 297. Cabrera Figueroa S, Fernández de Gatta M, Hernández García L, Domínguez-Gil Hurlé A, Bustos Bernal C, Sepúlveda Correa R, et al. The convergence of therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic testing to optimize efavirenz therapy. *Ther Drug Monit.* 2010 Oct;32(5):579–85.
 298. Lindfelt T, O'Brien J, Song JC, Patel R, Winslow DL. Efavirenz plasma concentrations and cytochrome

- 2B6 polymorphisms. *Ann Pharmacother*. 2010 Oct;44(10):1572–8.
299. Elens L, Vandercam B, Yombi J-C, Lison D, Wallemacq P, Haufroid V. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010 Sep;11(9):1223–34.
 300. Yimer G, Amogne W, Habtewold A, Makonnen E, Ueda N, Suda A, et al. High plasma efavirenz level and CYP2B6*6 are associated with efavirenz-based HAART-induced liver injury in the treatment of naïve HIV patients from Ethiopia: a prospective cohort study. *Pharmacogenomics J*. 2012 Dec;12(6):499–506.
 301. Sánchez A, Cabrera S, Santos D, Valverde MP, Fuertes A, Domínguez-Gil A, et al. Population pharmacokinetic/pharmacogenetic model for optimization of efavirenz therapy in Caucasian HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 Nov;55(11):5314–24.
 302. Sukasem C, Cressey TR, Prapaithong P, Tawon Y, Pasomsub E, Srichunrusami C, et al. Pharmacogenetic markers of CYP2B6 associated with efavirenz plasma concentrations in HIV-1 infected Thai adults. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 Dec;74(6):1005–12.
 303. Gandhi M, Greenblatt RM, Bacchetti P, Jin C, Huang Y, Anastos K, et al. A single-nucleotide polymorphism in CYP2B6 leads to >3-fold increases in efavirenz concentrations in plasma and hair among HIV-infected women. *J Infect Dis*. 2012 Nov;206(9):1453–61.
 304. Sukasem C, Chamnanphon M, Koomdee N, Puangpetch A, Santon S, Jantararoungtong T, et al. High plasma efavirenz concentration and CYP2B6 polymorphisms in Thai HIV-1 infections. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;28(5):391–7.
 305. Anagnostopoulos A, Rotger M, Aouri M, Kuster SP, Telenti A, Décosterd LA, et al. Efavirenz intoxication due to a new CYP2B6 constellation. *Antivir Ther*. 2013;18(5):739–43.
 306. Sánchez Martín A, Cabrera Figueroa S, Cruz Guerrero R, Hurtado LP, Hurlé AD-G, Carracedo Álvarez A. Impact of pharmacogenetics on CNS side effects related to efavirenz. *Pharmacogenomics*. 2013 Jul;14(10):1167–78.
 307. Ngaimisi E, Habtewold A, Minzi O, Makonnen E, Mugusi S, Amogne W, et al. Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: a parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations. *PLoS One*. 2013;8(7):e67946.
 308. Sarfo FS, Zhang Y, Egan D, Tetteh LA, Phillips R, Bedu-Addo G, et al. Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Feb;69(2):491–9.
 309. Sukasem C, Manosuthi W, Koomdee N, Santon S, Jantararoungtong T, Prommas S, et al. Low level of efavirenz in HIV-1-infected Thai adults is associated with the CYP2B6 polymorphism. *Infection*. 2014 Jun;42(3):469–74.
 310. Sukasem C, Chamnanphon M, Koomdee N, Santon S, Jantararoungtong T, Prommas S, et al. Pharmacogenetics and clinical biomarkers for subtherapeutic plasma efavirenz concentration in HIV-1 infected Thai adults. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2014;29(4):289–95.
 311. Haas DW, Kwara A, Richardson DM, Baker P, Papageorgiou I, Acosta EP, et al. Secondary metabolism pathway polymorphisms and plasma efavirenz concentrations in HIV-infected adults with CYP2B6 slow metabolizer genotypes. *J Antimicrob Chemother*. 2014 Aug;69(8):2175–82.
 312. Martín AS, Gómez AI, García-Berrocal B, Figueroa SC, Sánchez MC, Calvo Hernández MV, et al. Dose reduction of efavirenz: an observational study describing cost-effectiveness, pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2014 May;15(7):997–1006.
 313. Sinxadi PZ, Leger PD, McIlleron HM, Smith PJ, Dave JA, Levitt NS, et al. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure in HIV-infected adults and children in South Africa. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Jul;80(1):146–56.
 314. Dickinson L, Amin J, Else L, Boffito M, Egan D, Owen A, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparison of Once-Daily Efavirenz (400 mg vs. 600 mg) in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients: Results of the ENCORE1 Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2015 Oct;98(4):406–16.
 315. Schackman BR, Haas DW, Park SS, Li XC, Freedberg KA. Cost-effectiveness of CYP2B6 genotyping to optimize efavirenz dosing in HIV clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2015 Dec;16(18):2007–18.
 316. Damronglerd P, Sukasem C, Thipmontree W, Puangpetch A, Kiertiburanakul S. A pharmacogenomic

- prospective randomized controlled trial of CYP2B6 polymorphisms and efavirenz dose adjustment among HIV-infected Thai patients: a pilot study. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2015;8:155–62.
317. Cusato J, Tomasello C, Simiele M, Calcagno A, Bonora S, Marinaro L, et al. Efavirenz pharmacogenetics in a cohort of Italian patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Feb;47(2):117–23.
 318. Swart M, Evans J, Skelton M, Castel S, Wiesner L, Smith PJ, et al. An Expanded Analysis of Pharmacogenetics Determinants of Efavirenz Response that Includes 3'-UTR Single Nucleotide Polymorphisms among Black South African HIV/AIDS Patients. *Front Genet*. 2015;6:356.
 319. Leger P, Chirwa S, Turner M, Richardson DM, Baker P, Leonard M, et al. Pharmacogenetics of efavirenz discontinuation for reported central nervous system symptoms appears to differ by race. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Oct;26(10):473–80.
 320. Sandkovsky U, Podany AT, Fletcher C V, Owen A, Felton-Coleman A, Winchester LC, et al. Impact of efavirenz pharmacokinetics and pharmacogenomics on neuropsychological performance in older HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jan;72(1):200–4.
 321. Vo TT, Varghese Gupta S. Role of Cytochrome P450 2B6 Pharmacogenomics in Determining Efavirenz-Mediated Central Nervous System Toxicity, Treatment Outcomes, and Dosage Adjustments in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Pharmacotherapy*. 2016 Dec;36(12):1245–54.
 322. Gallien S, Journot V, Loriot M-A, Sauvageon H, Morlat P, Reynes J, et al. Cytochrome 2B6 polymorphism and efavirenz-induced central nervous system symptoms : a substudy of the ANRS ALIZE trial. *HIV Med*. 2017 Sep;18(8):537–45.
 323. Reay R, Dandara C, Viljoen M, Rheeders M. CYP2B6 Haplotype Predicts Efavirenz Plasma Concentration in Black South African HIV-1-Infected Children: A Longitudinal Pediatric Pharmacogenomic Study. *OMICS*. 2017 Aug;21(8):465–73.
 324. Soeria-Atmadja S, Österberg E, Gustafsson LL, Dahl M-L, Eriksen J, Rubin J, et al. Genetic variants in CYP2B6 and CYP2A6 explain interindividual variation in efavirenz plasma concentrations of HIV-infected children with diverse ethnic origin. *PLoS One*. 2017;12(9):e0181316.
 325. Mollan KR, Tierney C, Hellwege JN, Eron JJ, Hudgens MG, Gulick RM, et al. Race/Ethnicity and the Pharmacogenetics of Reported Suicidality With Efavirenz Among Clinical Trials Participants. *J Infect Dis*. 2017 Sep;216(5):554–64.
 326. de Almeida TB, de Azevedo MCVM, Pinto JF da C, Ferry FR de A, da Silva GAR, de Castro IJ, et al. Drug metabolism and transport gene polymorphisms and efavirenz adverse effects in Brazilian HIV-positive individuals. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Sep;73(9):2460–7.
 327. Desta Z, Gammal RS, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gaur AH, Sukasem C, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2B6 and Efavirenz-Containing Antiretroviral Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 Oct;106(4):726–33.
 328. Zubiaur P, Saiz-Rodríguez M, Ochoa D, Belmonte C, Román M, Mejía G, et al. Influence of CYP2B6 activity score on the pharmacokinetics and safety of single dose efavirenz in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J*. 2020 Apr;20(2):235–45.
 329. Cheng L, Wang Y, Li X, Feng W, Weng B, Yuan Q, et al. Meta-analysis of the associations of CYP2B6-516G>T polymorphisms with efavirenz-induced central nervous system side effects and virological outcome in HIV-infected adults. *Pharmacogenomics J*. 2020 Apr;20(2):246–59.
 330. Julia Barbarino. Very Important Pharmacogene: HLA-B [Internet]. 2014 [Consultado a 21 julho 2021]. Disponível em: <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166165405>
 331. ITPA - Inosine triphosphate pyrophosphatase - Homo sapiens (Human) - ITPA gene & protein [Internet]. [Consultado a 22 julho 2021]. Disponível em: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q9BY32>
 332. K Bleasby et al. Expression profiles of 50 xenobiotic transporter genes in humans and pre-clinical species: a resource for investigations into drug disposition. *Xenobiotica* [Internet]. 2006 Oct 1 [Consultado a 14 outubro 2021];36(10–11):963–88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17118916/>
 333. Pushpakom SP, Liptrott NJ, Rodríguez-Nóvoa S, Labarga P, Soriano V, Albalater M, et al. Genetic Variants of ABCC10, a Novel Tenofovir Transporter, Are Associated With Kidney Tubular Dysfunction. *J Infect Dis* [Internet]. 2011 Jul 1 [Consultado a 14 outubro 2021];204(1):145. Disponível em:

/pmc/articles/PMC3105036/

334. Leonardo Calza et al. Tenofovir-induced renal toxicity in 324 HIV-infected, antiretroviral-naïve patients. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2011 Aug [Consultado a 14 outubro 2021];43(8):656–60. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453205/>
335. M Bickel et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *HIV Med* [Internet]. 2013 Nov [Consultado a 14 outubro 2021];14(10):633–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23980564/>
336. Dickinson L, Chaponda M, Carr DF, van Oosterhout JJ, Kumwenda J, Laloo DG, et al. Population pharmacokinetic and pharmacogenetic analysis of nevirapine in hypersensitive and tolerant HIV-infected patients from Malawi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):706–12.
337. Yuan J, Guo S, Hall D, Cammett AM, Jayadev S, Distel M, et al. Toxicogenomics of nevirapine-associated cutaneous and hepatic adverse events among populations of African, Asian, and European descent. *AIDS* [Internet]. 2011 Jun 19 [Consultado a 14 outubro 2021];25(10):1271. Disponível em: </pmc/articles/PMC3387531/>
338. Dhoro M, Zvada S, Ngara B, Nhachi C, Kadzirange G, Chonzi P, et al. CYP2B6*6, CYP2B6*18, Body weight and sex are predictors of efavirenz pharmacokinetics and treatment response: population pharmacokinetic modeling in an HIV/AIDS and TB cohort in Zimbabwe. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2015 Mar;16:4.
339. McDonagh EM, Lau JL, Alvarellos ML, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: Efavirenz pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2015 Jul;25(7):363–76.
340. Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004 Dec;18(18):2391–400.
341. SR P, G K, P M, F M, V N, RM A, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) G516T influences nevirapine plasma concentrations in HIV-infected patients in Uganda. *HIV Med* [Internet]. 2007 Mar [Consultado a 2021 Oct 24];8(2):86–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17352764/>
342. J L, V M, RL B, RJ J, C G, M S, et al. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYP2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment. *Pharmacogenomics* [Internet]. 2012 Apr [Consultado a 24 outubro 2021];13(5):555–70. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462748/>
343. H G, T H, K T, M Y, T K, H T, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2007 [Consultado a 24 outubro 2021];45(9):1230–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17918089/>
344. Kwara A, Lartey M, Sagoe KWC, Kenu E, Court MH. CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 genetic polymorphisms are predictors of efavirenz mid-dose concentration in HIV-infected patients. *AIDS*. 2009 Oct;23(16):2101–6.
345. A R, D N, A M, E M, C A, S M. Prospective genetic screening decreases the incidence of abacavir hypersensitivity reactions in the Western Australian HIV cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2006 Jul 1 [Consultado a 24 outubro 2021];43(1):99–102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16758424/>
346. RW W, RA B, W D, KP S. How to write a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2007 [Consultado a 22 agosto 2021];455(455):23–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17279036/>
347. CHMP. RCM - Abacavir. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ziagen-epar-product-information_pt.pdf

Apêndice I – Base de Dados Tratada

Tabela a) Extração e tratamento das informações da base de dados, organizadas por código ATC, de acordo com a utilidade para a presente monografia.

ATC	DCI Inglês	DCI Português	Infomed	Biomarcadores
J05AE01	Saquinavir	Saquinavir (Invirase®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4
J05AE02	Indinavir	Indinavir (Crixivan®)	Não comercializado mas autorizado	CYP3A CYP3A4 UGT
J05AE03	Ritonavir	Ritonavir (Norvir®)	Comercializado	CYP1A2 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A CYP3A4 gp-P
J05AE04	Nelfinavir	Nelfinavir	Medicamento já não autorizado	
J05AE05	Amprenavir	Amprenavir	Retirado do mercado (União Europeia)	
J05AE07	Fosamprenavir	Fosamprenavir (Telzir®)	Comercializado	CYP3A4 CYP3A
J05AE08	Atazanavir	Atazanavir (Reyataz®)	Comercializado	CYP3A4 CYP3A UGT
J05AE09	Tipranavir	Tipranavir (Aptivus®)	Comercializado	CYP3A4 CYP3A gp-P
J05AE10	Darunavir	Darunavir (Prezista®)	Comercializado	CYP2D6 CYP3A4 CYP3A gp-P
J05AF01	Zidovudine	Zidovudina (Retrovir®)	Comercializado	Timidina Cinase
J05AF02	Didanosine	Didanosina (Videx®)	NÃO aparece infomed	Xantina Oxidase
J05AF03	Zalcitabine	Zalcitabina	NÃO aparece infomed	
J05AF04	Stavudine	Estavudina (Zerit®)	Retirado da União Europeia	Timidina Cinase
J05AF05	Lamivudine	Lamivudina (Epiriv®)	Comercializado	S/ INFORMAÇÃO FARMACOGENÓMICA
J05AF06	Abacavir	Abacavir (Ziagen®)	Comercializado	HLA-B UGT
J05AF07	Tenofovir Disoproxil	Tenofovir (Viread®)	Comercializado	S/ INFORMAÇÃO FARMACOGENÓMICA
J05AF09	Emtricitabine	Emtricitabina (Emtriva®)	Comercializado	UGT
J05AF11	Telbivudine	Telbivudina	Medicamento já não autorizado	
J05AF13	Tenofovir Alafenamide	Tenofovir Alafenamida (Pró-fármaco)	Não comercializado em Portugal individualmente (sempre em combinação)	BCRP gp-P Carboxilesterase-I

ATC	DCI Inglês	DCI Português	Infomed	Biomarcadores
J05AG01	Nevirapine	Nevirapina (Viramune®)	Comercializado	CYP2B6 CYP3A
J05AG02	Delavirdine	Delavirdina	Medicamento já não autorizado; não aparece infomed	
J05AG03	Efavirenz	Efavirenz (Stocrin®)	Comercializado	CYP2B6 CYP3A CYP3A4 UGT UGT1A1
J05AG04	Etravirine	Etravirina (Intelence®)	Comercializado	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A CYP3A4 gp-P UDPGT
J05AG05	Rilpivirine	Rilpivirina (Edurant®)	Comercializado	CYP3A
J05AG06	Doravirine	Doravirina (Pifeltro®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4
J05AJ01	Raltegravir	Raltegravir (Isentress®)	Comercializado	UGT UGT1A1
J05AJ02	Elvitegravir	Elvitegravir (Stribild®)	Comercializado	S/ INFORMAÇÃO FARMACOGENÓMICA
J05AJ03	Dolutegravir	Dolutegravir (Tivicay®)	Comercializado	CYP3A OCT2 UGT UGT1A1
J05AJ04	Cabotegravir	Cabotegravir (Vocabria®)	Não comercializado em Portugal mas autorizado	
J05AR01	Zidovudine + Lamivudine	Zidovudina + Lamivudina (Combivir®)	Comercializado	OCT (Não especificada) UGT
J05AR02	Lamivudine + Abacavir	Lamivudina + Abacavir (Kivexa®)	Comercializado	Álcool Desidrogenase HLA-B OCT (Não especificada) UGT
J05AJ04	Cabotegravir	Cabotegravir (Vocabria®)	Não comercializado em Portugal mas autorizado	
J05AR01	Zidovudine + Lamivudine	Zidovudina + Lamivudina (Combivir®)	Comercializado	OCT (Não especificada) UGT
J05AR02	Lamivudine + Abacavir	Lamivudina + Abacavir (Kivexa®)	Comercializado	Álcool Desidrogenase HLA-B OCT (Não especificada) UGT
J05AR03	Tenofovir Disoproxil + Emtricitabine	Tenofovir + Emtricitabina (Truvada®)	Comercializado	UGT

ATC	DCI Inglês	DCI Português	Infomed	Biomarcadores
J05AR04	Zidovudine + Lamivudine + Abacavir	Zidovudina + Lamivudina + Abacavir (Trizivir®)	Comercializado	Álcool Desidrogenase HLA-B OCT (Não especificada) UGT
J05AR05	Zidovudine + Lamivudine + Nevirapine	Zidovudina + Lamivudina + Nevirapina	NÃO aparece infomed	
J05AR06	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil + Efavirenz	Emtricitabina + Tenofovir + Efavirenz (Atripla®)	Comercializado	CYP2B6 CYP3A4 CYP3A UGT UGT1A1
J05AR07	Stavudine + Lamivudine + Nevirapine	Estavudina + Lamivudina + Nevirapina	NÃO aparece Infomed	
J05AR08	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil + Rilpivirine	Emtricitabina + Tenofovir + Rilpivirina (Eviplera®)	Comercializado	CYP3A hOAT1 UGT
J05AR09	Emtricitabine + Tenofovir disoproxil + Elvitegravir + Cobicistat	Emtricitabina + Tenofovir + Elvitegravir + Cobicistate (Stribild®)	Comercializado	CYP1A1 CYP1A2 CYP2C9 CYP2D6 CYP3A BCRP gp-P hOAT1 OATP1B OATP1B1 OATP1B3 UGT UGT1A1 UGT1A3
J05AR10	Lopinavir + Ritonavir	Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®)	Comercializado	CYP2C9 CYP2C19 CYP3A CYP3A4 BCRP gp-P OATP1B OATP1B1 OATP1B3
J05AR11	Lamivudine + Tenofovir disoproxil + Efavirenz	Lamivudina + Tenofovir + Efavirenz	NÃO aparece infomed	
J05AR12	Lamivudine + Tenofovir disoproxil	Lamivudina + Tenofovir	NÃO aparece infomed	
J05AR13	Lamivudine + Abacavir + Dolutegravir	Lamivudina + Abacavir + Dolutegravir (Triumeq®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4 Álcool Desidrogenase BCRP HLA-B MATE1 MATE2-K OCT1 OCT2 UGT

ATC	DCI Inglês	DCI Português	Infomed	Biomarcadores
				UGT1A1 UGT1A3 UGT1A9 UGT2B7
J05AR14	Darunavir + Cobicistat	Darunavir + Cobicistate (Rezolsta®)	Comercializado	CYP2D6 CYP3A CYP3A4 BCRP gp-P MATE1 OATP1B OATP1B3
J05AR15	Atazanavir + Cobicistat	Atazanavir + Cobicistate (Evotaz®)	Não comercializado mas autorizado	CYP2C8 CYP2D6 CYP3A CYP3A4 BCRP gp-P MATE1 OATP1B OATP1B1 OATP1B3 UGT UGT1A1
J05AR16	Lamivudine + Raltegravir	Lamivudina + Raltegravir (Dutrebis®)	NÃO aparece infomed	
J05AR17	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida (Descovy®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4 BCRP Catepsina A gp-P
J05AR18	Emtricitabine + Tenofovir Alafenamide + Elvitegravir + Cobicistat	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Elvitegravir + Cobicistato (Genvoya®)	Comercializado	CYP2C9 CYP2D6 CYP3A CYP3A4 BCRP Catepsina A gp-P MATE1 OATP1B OATP1B1 OATP1B3 UGT UGT1A1 UGT1A3
J05AR19	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide + Rilpivirine	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Rilpivirina (Odefsey®)	Comercializado	CYP3A BCRP Catepsina A gp-P UGT
J05AR20	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide + Bictegravir	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Bictegravir (Biktarvy®)	Comercializado	CYP3A BCRP Catepsina A gp-P MATE1 OCT2

ATC	DCI Inglês	DCI Português	Infomed	Biomarcadores
				UGT UGT1A1
J05AR21	Dolutegravir + Rilpivirine	Dolutegravir + Rilpivirina (Juluca®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4 BCRP gp-P UGT UGT1A1 UGT1A3 UGT1A9
J05AR22	Emtricitabine + Tenofovir alafenamide + Darunavir + Cobicistat	Emtricitabina + Tenofovir Alafenamida + Darunavir + Cobicistato (Symtuza®)	Comercializado	CYP2D6 CYP3A CYP3A4 BCRP Catepsina A gp-P MATE1 OATP1B OATP1B1 OATP1B3
J05AR23	Atazanavir + Ritonavir (Ritovaz)	Atazanavir + Ritonavir	Não existe a associação num mesmo fármaco; pode-se associar mas são dois comprimidos diferentes	
J05AR24	Lamivudine + Tenofovir disoproxil + doravirine	Lamivudina + Tenofovir Disoproxil + Doravirina (Delstrigo®)	Não comercializado mas autorizado	
J05AR25	Lamivudine + Dolutegravir	Lamivudina + Dolutegravir (Dovato®)	Comercializado	
J05AR26	Darunavir + Ritonavir	Darunavir + Ritonavir	Não comercializado e não autorizado (não aparece infomed)	
J05AR27	Lamivudine + Tenofovir disoproxil + Dolutegravir	Lamivudina + Tenofovir + Dolutegravir	Não comercializado e não autorizado (não aparece infomed)	
J05AX07	Enfuvirtide	Enfuvirtida (Fuzeon®)	Não comercializado em Portugal mas autorizado	S/ INFORMAÇÃO FARMACOGÉNOMICA
J05AX09	Maraviroc	Maraviroc (Celsentri®)	Comercializado	CYP3A CYP3A4 CYP3A5 gp-P OATP1B OATP1B1
J05AX29	Fostemsavir	Fostemsavir (Rukobia®)	Não comercializado em Portugal mas autorizado	

Anexo I

Tabela a) Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1.
Regimes preferenciais: fármacos e coformulações.

Fármaco/Associação	Recomendação de Utilização	Observações
Efavirenz	Ausência de mutações que conferem resistência a INNTR; Mulheres que não tencionam engravidar; Exclusão de distúrbios neuropsiquiátricos que contraídicam a prescrição deste fármaco; Exclusão da infeção pelo grupo O.	Alertar todos os doentes para sintomas como sonolência, vertigens, perturbações da atenção e da concentração, sobretudo aqueles que executam tarefas que exigem a integridade de alguns circuitos neurocognitivos (ex: conduzir, trabalhar com máquinas de precisão, trabalhar por turnos, etc.); O Efavirenz não é recomendado em mulheres grávidas, exceto no 3º trimestre de gravidez. Não é recomendada a prescrição de INNTR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência.
Rilpivirina	Doentes com infeção por VIH-1, com carga vírica inicial <105 cópias ARN-VIH-1/mL; Para utentes que não estejam em tratamento com inibidores da bomba de protões; Exclusão da infeção pelo grupo O.	Tomar o fármaco após uma refeição calórica, para otimizar a absorção; Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de INNTR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência; Os dados de utilização deste fármaco com Abacavir/Lamivudina são limitados.
Atazanavir/Ritonavir	Doentes intolerantes ou com contraídicções para o tratamento com ITIs ou INNTRs; Doentes sem contraídicções para ATV/r, entre as quais interações medicamentosas e história de litíase renal.	
Darunavir/Ritonavir	Doentes intolerantes ou com contraídicções para o tratamento com ITIs ou INNTRs.	
Raltegravir		Devido à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência; Não se recomenda a administração concomitante com antiácidos que contenham alumínio e/ou magnésio, por condicionar a redução dos níveis de Raltegravir.
Dolutegravir		A absorção do Dolutegravir pode ser reduzida quando coadministrada com catiões polivalentes, pelo que antiácidos ou laxantes com alumínio/magnésio devem ser tomados separados no tempo da administração de Dolutegravir (mínimo 2 horas após ou 6 horas antes). O mesmo se aplica para os suplementos de cálcio, ferro ou as multivitaminas; - Dado que o Dolutegravir aumenta as concentrações séricas de metformina em cerca de 2 vezes, recomenda-se a monitorização apertada da efetividade e segurança da metformina, aquando da iniciação ou interrupção do Dolutegravir.
Elvitegravir/cobicistato	Doentes infetados por VIH-1, intolerantes ou com contraídicções para o tratamento com Efavirenz ou Rilpivirina.	Não deve ser iniciado em pessoas com depuração estimada da creatinina <70mL/min; Não utilizar em pessoas com depuração estimada da creatinina <90mL/min, exceto se este for o regime preferencial para o doente em causa; Pode ser tomado com um antiácido contendo alumínio ou magnésio, desde que a administração dos fármacos seja espaçada em 4 horas;

Fármaco/Associação	Recomendação de Utilização	Observações
		<p>Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de ITI, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência;</p> <p>Dado o cobicistato ter capacidade de inibição do CYP3A, existem diversas interações medicamentosas com outros fármacos que são metabolizados por esta enzima. Ter atenção a tal.</p>
Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	Doentes com infeção por VIH-1 e/ou por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal;
Abacavir + Lamivudina	Doentes infetados por VIH-1 e/ou VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC); Doentes com valores de carga vírica plasmática <105 cópias ARN VIH-1/mL.	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular > 20% aos 10 anos.
Efavirenz + Emtricitabina + Tenofovir disoproxil fumarato	Doentes com infeção por VIH-1 (após exclusão de infeção por VIH-1 grupo O), com RNA VIH-1 <50cópias/mL (supressão virológica) há mais de três meses no seu atual regime de terapêutica antirretrovírica combinada.	Não licenciado na Europa para tratamento inicial de doentes infetados por VIH.

Tabela b) Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-2.
Regimes preferenciais: fármacos e coformulações.

Fármaco/Associação	Recomendação de Utilização	Observações
Lopinavir/Ritonavir	Em grávidas infetadas por VIH-2 é o IP de eleição, se bem tolerado e na ausência de contraindicações.	
Saquinavir/Ritonavir	Em doentes infetados por VIH-2, que revelam intolerância ou contraindicação a Lopinavir/Ritonavir, ou após insucesso terapêutico com combinações contendo Lopinavir/Ritonavir; Grávidas infetadas por VIH-2 é o IP alternativo em caso de intolerância ou de contraindicação a Lopinavir/Ritonavir.	A utilização deste fármaco está associada ao prolongamento do intervalo PR e QT no ECG, em indivíduos saudáveis. Saquinavir/Ritonavir está contraindicado em doentes com intervalo QT > 450ms, em doentes com hipocaliémia e hipomagnesiémia refratárias, em doentes em tratamento com outros fármacos que prolongam o intervalo QT e em doentes em risco de ou com BAV completo sem <i>pacemaker</i> implantado.
Darunavir/Ritonavir	Para doentes com intolerância ou contraindicações para o tratamento com Lopinavir/Ritonavir e Saquinavir/Ritonavir; Grávidas infetadas por VIH-2 intolerantes a Lopinavir/Ritonavir ou Saquinavir/Ritonavir, após ponderada a relação risco-benefício em conjunto com a grávida.	Na infeção por VIH-2, deverá adotar-se posologia idêntica à utilizada na infeção por VIH-1.
Raltegravir		Não há, neste momento dados disponíveis acerca das combinações terapêuticas mais eficazes que incluam este fármaco, pelo que a sua prescrição deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica.
Dolutegravir		Os resultados dos estudos efetuados abrangeram um número reduzido de doentes, pelo que a prescrição deste fármaco deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica.
Elvitegravir/cobicistato		Os resultados dos estudos efetuados abrangeram um número reduzido de doentes, pelo que a prescrição deste fármaco deve ser efetuada, sempre que possível, em protocolos de investigação clínica.
Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	Doentes com infeção por VIH-2, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal.
Abacavir + Lamivudina	Doentes infetados por VIH-2, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC).	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos.

Tabela c) Terapêutica antirretrovírica combinada em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por VIH-1. Regimes alternativos. Fármacos e coformulações

Fármaco/Associação	Recomendação de Utilização	Observações
Lopinavir/Ritonavir	Doentes infetados por VIH1 nos quais não é possível a prescrição dos regimes preferenciais contendo IP.	Em comparação com Fosamprenavir/Ritonavir e Saquinavir/Ritonavir, é o único IP formulado com Ritonavir sem interferência com os alimentos, com posologia cómoda, podendo ser administrado duas vezes ou uma vez por dia.
Nevirapina	Ausência de mutações que conferem resistência a INNTRs; Quando EFV ou RPV está contraindicado ou não é considerado o ARV adequado; Mulheres com contagem inicial de linfócitos T CD4+ <250/mm ³ ; Homens com contagem inicial de linfócitos T CD4+ <400/mm ³ ; Exclusão de insuficiência hepática moderada a grave; Exclusão da infeção pelo grupo O.	Atendendo à baixa barreira genética, não é recomendada a prescrição de INNTR, em qualquer fase do tratamento, quando exista dúvida sustentada sobre a possibilidade de baixa adesão ao esquema terapêutico, por risco de indução de mutações de resistência; Nevirapina preferencialmente sob a formulação de libertação prolongada.
Tenofovir disoproxil fumarato + Emtricitabina	Doentes com infeção por VIH-1, independentemente do valor da carga vírica basal.	Deve ser prescrito com precaução em doentes com insuficiência renal.
Abacavir + Lamivudina	Doentes infetados por VIH-1, com HLA B*5701 negativo (para minorar o risco de reações de hipersensibilidade associadas a ABC); Doentes com valores de carga vírica plasmática <10 ⁵ cópias RNA VIH-1/mL.	Deve ser prescrito com precaução em doentes assintomáticos com risco estimado de doença cardiovascular >20% aos 10 anos.

Tabela d) Medidas a adotar perante um doente em falência virológica.

Carga Vírica	Medidas Aconselhadas
>50 e ≤500 cópias/mL	Avaliar e reforçar a necessidade de adesão à terapêutica.
	Repetir análises à carga vírica 1 a 2 meses depois; Importante ter em atenção que, nos regimes de baixa barreira genética (3º fármaco INNTR ou ITI) a possibilidade de seleção rápida de mutações de resistência é real e superior à dos regimes que incluam um IP/r, pelo que é aconselhável uma atuação mais precoce.
	Avaliar possíveis interações farmacológicas e alterações da absorção dos fármacos.
	Ponderar a necessidade de efetuar monitorização da concentração sérica de fármacos.
	Ponderar a mudança terapêutica, sempre que possível sob orientação de teste de resistência aos antirretrovíricos.
> 500 cópias/mL	Efetuar, idealmente ainda sob terapêutica ou, no máximo, nas primeiras 4 semanas após a sua suspensão, teste de resistência aos antirretrovíricos.
	Assim que possível, proceder à modificação do regime terapêutico.
	Se não se detetarem mutações de resistência: avaliar a adesão e ponderar monitorização da terapêutica.
	Caso sejam detetadas mutações de resistência: mudar para um regime eficaz, baseado no resultado do teste atual e anteriores, bem como na história terapêutica. A discussão multidisciplinar nestas situações é aconselhada.

Tabela e) Critérios de Prescrição recomendados pela Direção-Geral de Saúde.

Fármaco	Critérios
Dolutegravir	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves
Raltegravir	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves
Elvitegravir/Cobicistato	Taxa de filtração glomerular >70 mL/min
	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves
Rilpivirina	Ausência de mutações que conferem resistência aos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (INNTR)
	Exclusão da infeção por VIH-1 do grupo O;
	Valores de carga vírica plasmática <100.000 RNA VIH-1/mL
	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves
Darunavir potenciado com Ritonavir ou Cobicistato	Pessoas intolerantes ou com contra-indicações para a terapêutica de primeira linha
	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves
	Pessoas com avaliação de risco elevado de não adesão ou com indicação para início imediato de TARc mas sem resultado de teste de resistência
Efavirenz	Pessoas intolerantes ou com contra-indicações para a terapêutica de primeira linha
	Exclusão de infeção por VIH-1 grupo O
	Pessoas sem interações medicamentosas com potenciais RAM graves e ausência de distúrbio neuropsiquiátrico
	Ausência de mutações que conferem resistência a INNTR
	Para mulheres, verificar que não pretende engravidar
Abacavir associado a Lamivudina	Pessoas infetadas por VIH-1 com HLA B*5701 negativo
	Valores de carga vírica plasmática <100.000 RNA VIH-1/mL
	Risco cardiovascular inferior a 20% aos 10 anos
Tenofovir Disoproxil Fumarato associado a Emtricitabina	Pessoas sem osteoporose
	Taxa de filtração glomerular > 60 mL/min
	Inexistência de risco de insuficiência renal
Tenofovir Alafenamida associado a Emtricitabina	Taxa de filtração glomerular > 30 mL/min

Tabela f) Esquemas antirretrovirais para grávidas naïve

Esquemas	Principais Requisitos
Esquemas Recomendados	
2 INTR + Inibidor da Integrase (PREFERENCIAL)	
(Abacavir/Lamivudina) + Dolutegravir Abacavir/Lamivudina/Dolutegravir	Iniciar após 8 semanas de gestação HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo
Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + Dolutegravir	Iniciar após 8 semanas de gestação
Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina Ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + Raltegravir 400 mg 2 x dia	
2 INTR + IP/r	
Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + (Darunavir potenciado com Ritonavir) 600mg/100 mg 2x/dia	Com comida
Esquemas Alternativos	
2 INTR + Inibidor da Integrase	
(Abacavir/Lamivudina) + Raltegravir 400 mg 2x/dia	HBsAg negativo HLA-B*57:01 negativo
2 ITRN + INNTR	
(Abacavir/Lamivudina) + Efavirenz	HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo Carga viral VIH <100,000 cópias/mL Ao deitar ou 2 horas antes jantar
Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + Efavirenz	Ao deitar ou 2 horas antes jantar
Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + Rilpivirina	Contagem CD4 > 200 cells/μL Carga viral VIH <100,000 cópias/mL Não tomar com inibidor de bomba de prótons Com comida
2 ITRN + IP/r	

<p>(Abacavir/Lamivudina) + Atazanavir potenciado com Ritonavir</p>	<p>HLA-B*57:01 negativo HBsAg negativo VIH-VL < 100,000 cópias/mL Não com inibidor de bomba de prótons Planejar bloqueadores de H2 recomendado Com comida</p>
<p>(Tenofovir Disoproxil Fumarato/Emtricitabina) ou (Tenofovir Disoproxil Fumarato/Lamivudina) + Atazanavir potenciado com Ritonavir</p>	<p>Não com inibidor de bomba de prótons Planejar bloqueadores de H2 recomendado Com comida</p>
<p>(Abacavir/Lamivudina) + Darunavir potenciado com Ritonavir 600 mg/100 mg, 2x/dia</p>	<p>HLA-B*57:01 negativo e HBsAg negativo Com comida</p>