



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Farmacogenómica Aplicada ao Tratamento

Antirretroviral em Portugal

Dissertação para obtenção do grau de mestre em

Ciências Farmacêuticas

Beatriz Calado Patrício

Trabalho efetuado sob a orientação do Prof. Doutor João Varela

Faro, setembro de 2020

Farmacogenómica Aplicada ao Tratamento Antirretroviral em Portugal

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.



Beatriz Calado Patrício

(Beatriz Calado Patrício)

Copyright©

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

Agradecimentos

Em primeiro lugar, deixo um enorme obrigada a toda a minha família pelo amor e apoio incondicional que recebo todos os dias! Este dia não teria chegado se não fosse por eles!

Agradecer, também, aos docentes do curso do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas pelos conhecimentos que me foram transmitidos ao longo destes 5 anos e pela luta constante para que o nosso curso fosse cada vez mais completo.

Aos amigos que fiz na cidade de Faro por todas as noites de estudo e todas as risadas partilhadas! Sem dúvida que este percurso académico não teria sido tão especial como foi e, sabendo que seguindo caminhos diferentes, o sentimento vai permanecer o mesmo.

Aos meus colegas de turma pelo espírito de interajuda que sempre esteve presente nesta jornada conjunta.

A todas as pessoas que cruzaram o caminho com o meu, mas não menos importantes, pois “Aqueles que passam por nós não vão sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”.

Por fim, agradecer ao Professor Doutor João Varela pelo interesse que despertou em mim pela área da genética molecular, pela orientação ao longo desta monografia e pela paciência que demonstrou desde o início deste projeto.

Um muito obrigado a todos!

Resumo

A SIDA é considerada um problema de saúde pública que resultou na morte de mais de 30 milhões de pessoas. Segundo a ONU, até ao final de 2018, cerca de 37,9 milhões da população estava infetada pelo HIV, dos quais, 973 novos casos surgiram em Portugal no mesmo ano.

Ainda sem cura, o objetivo principal da terapêutica contra o HIV passa pelo atraso da progressão da doença bem como no alívio da sintomatologia através de fármacos com atividade antirretrovírica. De facto, a terapêutica farmacológica tem contribuído para um aumento da esperança média de vida; no entanto, todos os indivíduos são portadores de um genoma próprio e pequenas variações na sequência de DNA são responsáveis pela interindividualidade observada na resposta terapêutica do HIV.

A farmacogenómica consiste no estudo dos fatores genéticos que afetam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos. Deste modo, os polimorfismos mais estudados e com maior impacto no combate do HIV encontram-se presentes nos genes responsáveis pelo metabolismo de fármacos, como o *CYP3A* e *UGT*, e transporte de influxo e efluxo, como o *SLC* e a família de genes *ABC*. Vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de compreender o impacto destes polimorfismos e, conseqüentemente, desenvolver novas estratégias terapêuticas.

Aliado à farmacogenómica, surge o termo “medicina personalizada”, que consiste numa terapia adequada e direcionada de acordo com as características genóticas de cada indivíduo e que tem vindo a ganhar cada vez mais interesse uma vez que permite melhorar a qualidade de vida dos doentes. Esta abordagem terapêutica tem sido implementada através de testes genómicos cujos resultados permitem selecionar o tratamento mais seguro e eficaz para cada indivíduo.

Palavras-chave: HIV; SIDA; Farmacogenómica; CYP; UGT; ABC; SLC; Medicina personalizada.

Abstract

AIDS is considered to be a public health problem that has resulted in the death of more than 30 million people. According to the UN, by the end of 2018, about 37.9 million of the population was infected with HIV, of which, 973 new cases emerged in Portugal in the same year.

Still without any cure, the main goal of HIV therapy is to delay the progression of the disease as well as to relieve symptoms through antiretroviral drugs. In fact, pharmacological therapy has contributed to an increase in average life expectancy; however, all individuals have its own genome and small variations in the DNA sequence are responsible for the inter-individuality observed in the HIV therapeutic response.

Pharmacogenomics consists of studying the genetic factors affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs. Thus, the most studied polymorphisms and with the greatest impact in combating HIV are present in the genes responsible for drug metabolism, such as *CYP3A* and *UGT*, and drug transport, such as *SLC* and the superfamily *ABC*. Several studies have been developed in order to understand the impact of these polymorphisms and, consequently, develop new therapeutic strategies.

The term “personalized medicine” emerges along with pharmacogenomics, which consists of an appropriate and targeted therapy according to the genotypic characteristics of each individual and which has been gaining more interest, since it allows improving the quality of life of patients. This therapeutic approach has been implemented through genomic tests whose results allow the selection of the safest and most effective treatment for each HIV-positive individual.

Keywords: HIV; AIDS; Pharmacogenomics; CYP; UGT; ABC; SLC; Personalized medicine.

Índice Geral

Agradecimentos	ii
Resumo	iii
Abstract.....	iv
Índice Geral	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Quadros.....	ix
Lista de Anexos	x
Lista de Siglas.....	xi
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodologia.....	3
4. O HIV	3
4.1. Etiologia.....	3
4.2. Taxonomia.....	5
4.3. Estrutura Viral	5
4.4. Ciclo de Replicação	7
4.5. Transmissão	10
4.6. Mecanismo de Infeção	10
4.7. Patogenicidade	12
4.7.1. Tropismo Viral.....	13
4.7.2. Latência	14
5. Resposta Imunitária	16
6. Diagnóstico.....	18
7. Prevenção.....	20

7.1. Terapêutica Farmacológica na Prevenção do HIV	20
7.1.1. Microbicidas.....	20
7.1.2. Gravidez e Amamentação.....	21
7.1.3. Profilaxia Pré-Exposição (PrEP).....	21
7.1.4. Profilaxia Pós-Exposição (PEP).....	21
7.2. Vacina.....	22
8. Terapêutica Antirretroviral.....	23
9. Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas dos Antirretrovirais	28
9.1. Antagonistas dos Recetores CCR5	29
9.2. Análogos Nucleosídicos/Nucleotídicos Inibidores da Transcriptase Reversa	30
9.3. Análogos Não Nucleosídicos Inibidores da Transcriptase Reversa.....	31
9.4. Inibidores da Integrase.....	31
9.5. Inibidores da Protease	32
9.6. Inibidores de Fusão	32
10. Farmacogenómica e Variabilidade na Resposta aos Fármacos	33
10.1. Um Pouco de História.....	33
10.2. Objetivo dos Estudos Farmacogenómicos	35
10.3. Farmacogenómica Aplicada à TAR	35
11. Polimorfismos Genéticos e Variabilidade na Resposta aos Fármacos.....	36
11.1. Polimorfismos Associados ao Metabolismo	36
11.1.1. CYP1A	37
11.1.2. CYP2A	38
11.1.3. CYP2B.....	39
11.1.4. CYP2C.....	41
11.1.5. CYP2D	41
11.1.6. CYP3A	42
11.1.7. UGT1A.....	44

11.1.8. UGT2B	44
11.2. Polimorfismos Associados aos Transportadores	45
11.2.1. ABCB	46
11.2.2. ABCC	47
11.2.3. ABCG	48
11.2.4. SLC22A.....	49
11.2.6. SLCO1A.....	50
11.2.7. SLCO1B	51
11.3. Polimorfismos Associados aos Recetores Nucleares	52
11.3.1. PXR.....	52
11.3.2. CAR.....	53
12. Hipersensibilidade Associada aos Fármacos	54
13. Medicina Personalizada.....	55
14. Cura	56
15. Conclusão	57
16. Bibliografia.....	59
Anexos.....	76

Índice de Figuras

Figura 1.1 – Esquema representativo das novas infeções por HIV e mortes provocadas por SIDA em Portugal desde 2000 até 2018.

Figura 4.3.1 – Esquema representativo da estrutura do HIV-1.

Figura 4.4.1 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV.

Figura 4.6.1 – Representação esquemática da progressão temporal da infeção por HIV.

Figura 5.1 – Resposta imunitária adaptativa no decurso de infeção pelo HIV.

Figura 9.1 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV e alvos terapêuticos da terapia antirretroviral.

Índice de Quadros

Quadro 8.1 – Fármacos comercializados em Portugal no tratamento do HIV-1 e respetivas posologias.

Quadro 8.2 – Fármacos de dose fixa comercializados em Portugal no tratamento do HIV-1 e respetivas posologias.

Quadro 8.3 – Abordagem inicial terapêutica da infeção pelo HIV no adolescente e no adulto praticada em Portugal.

Lista de Anexos

Anexo I: Reações adversas mais comuns dos fármacos antirretrovirais comercializados em Portugal.

Anexo II: Genes codificantes das enzimas responsáveis pelo metabolismo e transporte dos fármacos antirretrovirais comercializados em Portugal.

Lista de Siglas

3TC	Lamivudina
ABC	<i>ATP-binding Cassette</i>
ABCV	Abacavir
ADH	Álcool Desidrogenase
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
BCRP	<i>Breast Cancer Resistance Protein</i>
CAD	Centro de Aconselhamento e Deteção Precoce do HIV
CAR	<i>Constitutive Androstane Receptor</i>
CCR5	Recetor de Quimiocinas tipo C-C 5
CXCR4	Recetor de Quimiocinas tipo C-X-C 4
CYP	Citocromo
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral da Saúde
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DOR	Doravirina
DRV	Darunavir
DSTs	Doenças Sexualmente Transmissíveis
DTG	Dolutegravir
EFV	Efavirenze
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ETR	Etravirina
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina
G6PD	Glucose-6-Fosfato Desidrogenase
GALT	<i>Gut Associated Lymphoid Tissue</i>
gp41	Glicoproteína 41
gp120	Glicoproteína 120

GWAS	<i>Guide-Wide Association Studies</i>
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Treatments</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i>
HSH	Homens que Fazem Sexo com Homens
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
LC-MS	<i>Liquid Chromatography-Mass Spectrometry</i>
MDR	<i>Multidrug Resistance Protein</i>
MRP	<i>Multidrug Resistance-associated Protein</i>
mRNA	RNA Mensageiro
MVC	Maraviroc
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
Nef	<i>Negative Regulatory Factor</i>
NITR	Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa
NNITR	Não Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa
NtITR	Nucleotídeos Inibidores da Transcriptase Reversa
NVP	Nevirapina
OAT	<i>Organic Anion Transporter</i>
OATP	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEP	<i>Post-exposure Prophylaxis</i>
PrEP	<i>Pre-exposure Prophylaxis</i>
PRR	Recetores de Reconhecimento de Padrões
PXR	<i>Pregnane X Receptor</i>
RAL	Raltegravir
Rev	<i>Regulator of Expression of Virion Proteins</i>
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RPV	Rilpivirina

RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIV	<i>Simian Immunodeficiency Virus</i>
SLC	<i>Solute Carrier</i>
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SQV	Saquinavir
TAN	Testes de Ácidos Nucleicos
TAR	Terapia Antirretroviral
TARc	Terapia Antirretroviral Combinada
Tat	<i>Transactivator of Transcription</i>
TDF	Tenofovir
TPV	Tipranavir
tRNA	RNA Transferência
UGT	Glucuronil Transferase
Vif	<i>Virion Infectivity Factor</i>
Vpr	<i>Viral Protein R</i>
Vpu	<i>Viral Protein U</i>
ZDV	Zidovudina

1. Introdução

O Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV, em inglês, *Human Immunodeficiency Virus*), responsável pelo Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) é, atualmente, considerado um problema de saúde pública responsável por mais de 32 milhões de mortes em todo o mundo ⁽¹⁾.

Segundo a Organização das Nações Unidas (ONU), até ao final de 2018, aproximadamente, 25,7 milhões de pessoas residentes no continente africano estavam infetadas com HIV perfazendo um total de 37,9 milhões de pessoas infetadas em todo o mundo ⁽²⁾.

Dados estatísticos do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) mostram que Portugal registou 59.913 casos de infeção por HIV desde 1983 até 2018. Só no ano de 2018, surgiram 973 novos casos de infeção por HIV e 261 pessoas morreram dos quais 142 infetados se encontravam no estágio clínico SIDA ⁽³⁾.

Em Portugal, 64,4% dos casos de infeção são transmitidos por contacto sexual sendo que a transmissão heterossexual representa 46,1% dos casos e a transmissão por sexo entre homens constitui 18,3%. A infeção por HIV associada ao consumo de drogas injetadas constitui 32,2% da população infetada ⁽³⁾.

Desde 2000 que os dados epidemiológicos têm mostrado um decréscimo tanto em novas infeções como em número de mortes sugerindo que Portugal tem feito progressos no combate e prevenção da doença. A Figura 1.1. mostra as melhorias que se têm verificado desde o início do milénio, observando-se uma redução em 52% de novos casos de infeção e uma queda de 62% na mortalidade provocada pela SIDA ⁽⁴⁾.

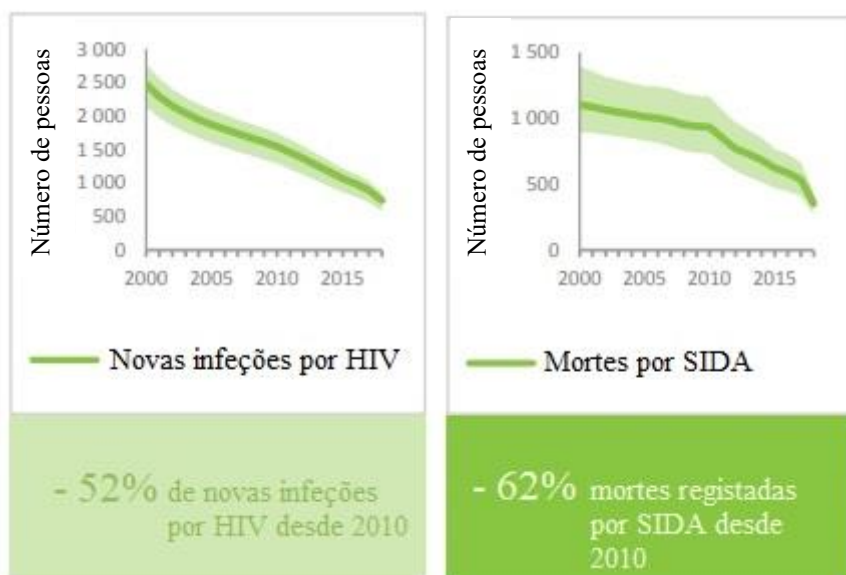


Figura 1.1 – Novas infeções por HIV e mortes provocadas por SIDA em Portugal desde 2000 até 2018 [Adaptado de *United Nations Programme on HIV/AIDS* ⁽⁴⁾].

O decréscimo observado ao longo dos últimos anos deve-se em grande parte aos fármacos antirretrovirais, mas também a estratégias profiláticas e ações educativas. A terapêutica farmacológica é a que mais peso tem nesta descida e, de facto, entre 2000 e 2018 cerca de 13,6 milhões de vidas foram salvas devido ao uso da terapêutica antirretroviral (TAR) ⁽¹⁾.

A SIDA não tem cura e têm sido feitos muitos esforços no sentido de conseguir erradicar o vírus dos pacientes infetados. Até que a cura seja descoberta, a terapêutica farmacológica é a que tem ajudado a diminuir os níveis de viremia para limites abaixo do detetável. No entanto, todos os fármacos apresentam efeitos adversos e estes não são exceção ⁽⁵⁾.

A farmacogenómica assume um papel importante no tratamento individualizado dos pacientes uma vez que cada indivíduo pode apresentar diferentes variantes genéticas que poderão levar à eficácia, ou não, do tratamento ⁽⁶⁾. Esta área emergente aplicada ao tratamento antirretroviral consiste, então, no estudo dos polimorfismos genéticos que possam estar envolvidos na resposta aos fármacos com o objetivo de selecionar a

melhor opção terapêutica para cada indivíduo ^(7,8).

2. Objetivos

A presente monografia debruça-se, principalmente, no grupo M do HIV-1 uma vez que é o atual responsável pela pandemia causada pelo vírus. Tem como objetivo compreender quais os principais polimorfismos genéticos, ao nível do metabolismo e transporte de fármacos, que podem estar na origem do insucesso terapêutico bem como elucidar as vantagens da medicina personalizada.

3. Metodologia

Esta dissertação pretende apresentar uma revisão bibliográfica sobre a farmacogenómica aplicada ao tratamento antirretroviral aplicado em Portugal, mais especificamente, no contexto do HIV. Através da pesquisa bibliográfica realizada entre dezembro de 2019 e agosto de 2020, com base na análise de artigos científicos, resumos de características do medicamento, relatórios de saúde, livros, entre outros, foi possível a elaboração da mesma. A maioria das fontes utilizadas foi obtida através das bases de dados PubMed, Web of Science e B-On. Os principais termos de pesquisa utilizados foram: “pharmacogenomics on HIV therapy”, “HIV drug therapy”, “genetic polymorphism” e “personalized therapy”.

4. O HIV

4.1. Etiologia

A SIDA foi reconhecida como doença quando, em 1981, nos Estados Unidos da América, faleceram jovens homossexuais com sinais de pneumonia causada por

Pneumocystis carinii e/ou com sintomas de sarcoma de Kaposi. Mais tarde, em 1983, foi identificado o agente responsável pela SIDA, o HIV-1 ⁽⁸⁾.

Em 1986, foi descoberto um novo agente capaz de causar SIDA em pacientes da África Ocidental, o HIV-2. Este vírus, morfológicamente semelhante ao HIV-1, mas geneticamente diferente, apresentou maior relação filogenética com o SIV, responsável pela imunodeficiência símia, do que com o HIV-1. Desde então, vários estudos foram realizados com o objetivo de traçar a árvore filogenética do HIV ⁽⁹⁾.

O primeiro SIV foi identificado na espécie de macacos *Macaca mulatta*, SIVmac, em 1984. Estes primatas infetados apresentavam sintomas muito semelhantes aos sintomas provocados pela SIDA em humanos pelo que se suspeitou que esta pudesse ter origem símia ⁽¹⁰⁾.

Em 1989, no Gabão, foram isoladas várias estirpes de SIV de diferentes subespécies de chimpanzé *Pan troglodytes*, SIVcpz. Observou-se a existência de um grau de divergência elevado entre as diferentes estirpes isoladas, o que sugeriu duas linhagens do SIVcpz de acordo com o seu hospedeiro: *Pan troglodytes troglodytes* e *Pan troglodytes schweinfurthii*, presentes na África Central e Oriental, respetivamente. Contudo, estes resultados apontam para que o *P. t. troglodytes* seja o reservatório do HIV-1, uma vez que este vírus apresenta maior grau de semelhança a nível filogenético com o SIVcpzPtt do que do SIVcpzPts ⁽⁸⁾.

Mais tarde, em 2006, a análise de amostras fecais da subespécie *Gorilla gorilla gorilla* permitiu identificar a existência de um novo reservatório do HIV-1. As sequências virais foram amplificadas permitindo a descoberta de uma nova linhagem, SIVgor. Não se sabe ao certo como os gorilas adquiriram este vírus, uma vez que são herbívoros e, portanto, não se alimentam de outros mamíferos; pensa-se, porém, que tenha sido através do contacto com chimpanzés uma vez que ambos os animais se alimentam nas mesmas áreas florestais ⁽⁹⁾.

O HIV-1 compreende quatro linhagens denominadas por M, N, O e P, sendo que o grupo M é o atual responsável pela pandemia causada pelo vírus e estima-se que tenha surgido por volta de 1908. A grande variedade genética do HIV-1 M foi observada na República Democrática do Congo, sugerindo que este país seja o epicentro do HIV-1 M ^(8,9). Os restantes grupos são menos comuns e apenas foram descritos em indivíduos de Camarões, Gabão e países vizinhos ⁽⁹⁾.

Dados filogenéticos suportam que os grupos M e N tenham tido origem em chimpanzés e o grupo P em gorilas devido à proximidade filogenética entre o SIVcpz o SIVgor, respetivamente. Quanto à origem do grupo O, esta é desconhecida podendo ter origem em chimpanzés ou em gorilas ⁽⁹⁾.

Apesar da origem do vírus ter ocorrido no início do século XX, estudos retrospectivos sugerem que o primeiro caso de infeção por HIV-1 M em humanos tenha surgido em 1959, muito antes da SIDA ser reconhecida como doença ⁽⁸⁾.

Em 1989 foi descoberta a origem do HIV-2 após se ter observado a existência de um vírus capaz de causar uma doença semelhante à SIDA na espécie de macacos *Cercocebus atys*, SIVsmm, oriunda da África Ocidental ⁽¹¹⁾. Tal como acontece com o HIV-1, também no HIV-2 existem várias linhagens. Foram identificados nove grupos, designados de A – I, sendo os grupos A e B os maiores responsáveis pela distribuição do HIV-2 na espécie humana ⁽¹⁰⁾.

A transmissão entre primatas infetados e humanos poderá ter ocorrido devido à caça e captura destes animais através da exposição com sangue e outros fluidos corporais bem como o facto de os manterem como animais de estimação ⁽¹²⁾.

4.2. Taxonomia

Segundo o Comité Internacional de Taxonomia de Vírus, o HIV é um vírus que pertence à família *Retroviridae* e ao género *Lentivirus* ⁽¹³⁾. Quanto ao sistema de classificação de Baltimore, este baseia-se no tipo de genoma viral e na forma como este é transcrito para mRNA, sendo constituído por sete classes. Deste modo, o HIV pertence à classe VI onde se incluem os vírus com genoma em RNA que contêm transcriptase reversa ⁽¹⁴⁾.

4.3. Estrutura Viral

O HIV é um retrovírus cujo genoma é composto por duas cadeias lineares de RNA de sentido positivo que se apresentam como um dímero com um tamanho de cerca

9.000 – 10.000 pares de bases. O material genético, algumas enzimas virais e a nucleocápside são protegidas por uma cápside cônica, que pode ter entre 40 – 60 nm de diâmetro na base e 20 nm no topo. Esta estrutura é delimitada por um invólucro de natureza lipídica que derivou da célula hospedeira aquando da formação de novas partículas infecciosas. Na sua superfície, é possível observar protuberâncias formadas por glicoproteínas de superfície (gp120) e transmembranares (gp41) que, juntas, formam unidades triméricas. Existe ainda uma estrutura proteica entre o invólucro e a cápside, denominada matriz ^(14,15). Todas estas estruturas conferem ao virião uma forma esférica com um diâmetro entre 100 – 150 nm ⁽¹⁶⁾. Para além das proteínas virais presentes na constituição do virião existem também proteínas provenientes da célula hospedeira que estão envolvidas no processo infeccioso do vírus, como proteínas do complexo maior de histocompatibilidade, ubiquitina, moléculas de tRNA, entre outras ^(14,17).

Na Figura 4.3.1 é possível observar algumas das estruturas constituintes da partícula viral.

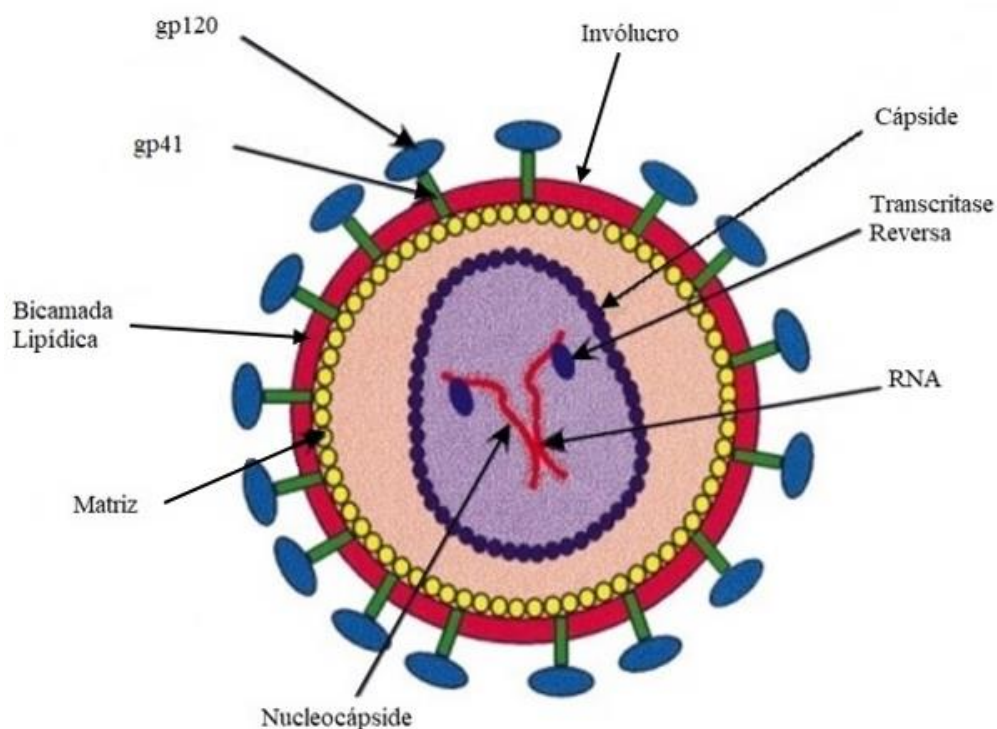


Figura 4.3.1 – Esquema representativo da estrutura do HIV-1 [Adaptado de Berthet-Colomina *et al* ⁽¹⁸⁾].

Os retrovírus apresentam três regiões no genoma que codificam as proteínas virais: *gag* (*group-specific antigen*), *pol* (*polymerase*) e *env* (*envelope*). O gene *gag* é responsável pela codificação de proteínas que dão origem à partícula viral propriamente dita: a matriz (MA, p17), a cápside (CA, p24), a nucleocápside (NC, p7) e p6. As enzimas necessárias para a produção de novos viriões maduros como a transcriptase reversa (RT, p51), a RNase H (p15), a integrase (IN, p32) e a protease (PR, p12) são codificadas pelo gene *pol*. Por último, o gene *env* codifica duas proteínas que constituem o invólucro do HIV-1: as glicoproteínas de superfície (SU, gp120) e transmembranares (TM, gp41). Para além das proteínas comuns a esta família, o HIV-1 contém ainda genes auxiliares e regulatórios necessários para a replicação e infecciosidade do vírus na célula hospedeira, sendo classificado como vírus de genoma complexo ⁽¹⁴⁾. As proteínas Nef (*negative regulatory factor*), Vif (*virion infectivity factor*), Vpr (*viral protein R*) e Vpu (*viral protein U*) são proteínas auxiliares, enquanto as proteínas Tat (*transactivator of transcription*) e Rev (*regulator of expression of virion proteins*) são proteínas com função reguladora ⁽¹⁹⁾.

4.4. Ciclo de Replicação

O HIV-1 tem como alvo células do sistema imunitário que expressam um elevado número de moléculas CD4 na sua superfície, maioritariamente, os linfócitos T ^(20,21). Também os monócitos, macrófagos e células dendríticas são células alvo; no entanto, expressam moléculas CD4 em menor quantidade ^(22,23).

O ciclo celular do vírus é caracterizado por duas fases: a fase precoce que se inicia pelo reconhecimento da célula alvo e envolve todo o processo até à integração do genoma viral no genoma celular e produção das proteínas reguladoras; e a fase tardia responsável pela expressão do genoma até à saída e maturação da nova partícula viral ⁽¹⁴⁾.

Para que se dê início ao ciclo de replicação viral é necessário que o vírus reconheça a célula hospedeira. A glicoproteína de superfície viral (gp120) é responsável por este processo através da ligação com os recetores CD4 presentes na superfície das células alvo. Esta ligação provoca um rearranjo na glicoproteína 120 que, por sua vez,

permite a ligação com os corretores de quimiocinas CCR5 ou CXCR4. Deste modo, a interação com os corretores induz a exposição do péptido de fusão localizado na glicoproteína transmembranar (gp41) que se insere na membrana celular permitindo a fusão entre as duas membranas ⁽²⁴⁾.

Após adesão e fusão entre a partícula viral e a célula hospedeira, a cápside é introduzida no citoplasma e, posteriormente, desencapsidada, deixando o invólucro no espaço extracelular ⁽¹⁶⁾.

No citoplasma, é formado o complexo de pré-integração em que a transcriptase reversa transcreve a informação genética contida no RNA para DNA de cadeia dupla. A esta estrutura dá-se o nome de provírus ⁽¹⁴⁾. Após a transcrição, o complexo, que inclui proteínas da célula hospedeira e do próprio vírus, é transportado para o núcleo pela Vpr. Neste compartimento celular, a integrase liga, covalentemente, o DNA viral ao genoma da célula hospedeira para posterior transcrição pela RNA polimerase celular. Posteriormente à integração, o vírus pode permanecer num estado quiescente, sem produção de RNA ou proteínas, mas em constante replicação cada vez que a célula se divide. Quando a célula que contém o vírus é ativada, dá-se início à produção das partículas virais. Os transcritos de mRNA formados são transportados para o citoplasma onde vão ser traduzidos, sendo que, primeiramente, são traduzidos os transcritos que sofreram *splicing* múltiplo e que codificam as proteínas Nef, Tat e Rev ⁽¹⁹⁾.

Enquanto o Nef exerce a sua função através da degradação de moléculas de CD4 e do complexo maior de histocompatibilidade presentes na superfície da célula, as proteínas Tat e Rev encontram-se envolvidas no processo de transcrição. Tat é direcionada para o núcleo onde se liga à sequência TAR (*transactivation response*) presente nos transcritos de mRNA, aumentando, assim, a eficácia do processo de transcrição. O Rev é igualmente direcionado para o núcleo onde se liga à sequência RRE (*Rev Responsive Element*) dos RNAs que não sofrem *splicing* ou sofrem apenas um evento de *splicing*, facilitando o seu transporte para o citoplasma onde vão ser traduzidas as restantes proteínas ^(14,25).

A poliproteína precursora do *env*, gp160, é sintetizada no retículo endoplasmático e, no complexo de Golgi, é glicosilada e clivada por uma enzima celular, formando as glicoproteínas 120 e 41. Após tradução das poliproteínas Gag e Gag-Pol pelos ribossomas, estas são transportadas para a membrana celular, juntamente com as

glicoproteínas 120 e 41, genoma e enzimas virais e componentes celulares para que se dê a montagem das novas partículas virais. Posteriormente, as proteínas 6 e Vpu facilitam este complexo a sair da célula hospedeira por gemulação, momento em que é adquirido o invólucro, originando partículas virais não infecciosas. Para que se tornem infecciosas, as novas partículas têm de sofrer um processo de maturação que é conduzido pela protease viral. Esta cliva as glicoproteínas Gag e Gag-Pol produzindo as respetivas proteínas e, interações entre as proteínas estruturais, dão origem à partícula viral madura (16,19,26).

Assim como Nef, também a gp160 e a proteína Vpu estão envolvidas na degradação de moléculas de CD4. A gp160 tem a capacidade de reconhecer as moléculas de CD4 recém sintetizadas no retículo endoplasmático, comprometendo o seu transporte para a membrana celular, enquanto a Vpu estimula a degradação das moléculas CD4 através de proteólise dependente de ubiquitina (19).

A proteína Vif é responsável pela degradação da APOBEC3, uma proteína celular com efeitos antirretrovirais capaz de causar mutações quando a transcriptase reversa está em atividade. Deste modo, Vif impede que a proteína celular seja incorporada nas novas partículas virais (14).

A seguinte Figura 4.4.1 pretende representar esquematicamente, de forma sumariada, o ciclo de replicação do HIV.

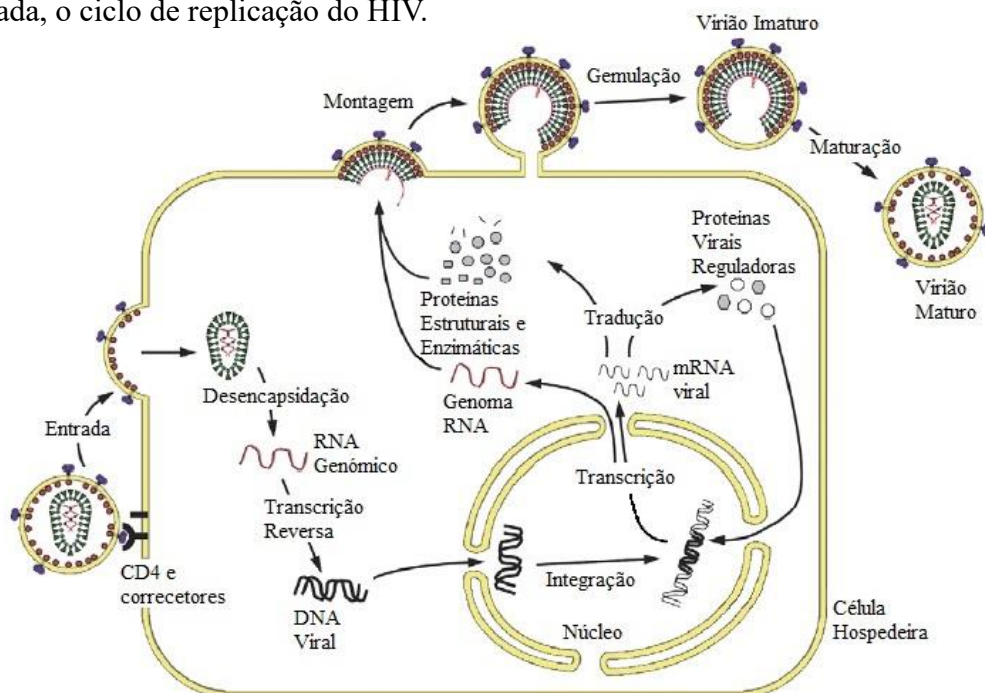


Figura 4.4.1 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV [Adaptado de Ganser-Pornillos *et al* (27)].

4.5. Transmissão

O HIV é transmitido de pessoa para pessoa através da partilha de seringas, amamentação ou através do contacto com fluidos corporais infetados – sangue, sémen, fluidos retais e vaginais. Deste modo, é necessário haver uma ferida num tecido ou haver contacto com as mucosas (reto, vagina, pénis e boca) para que ocorra transmissão através dos fluidos ⁽²⁸⁾.

Algumas atitudes comportamentais podem colocar as pessoas em risco aumentado de contrair HIV. Por exemplo, ter relações sexuais desprotegidas; ter tuberculose ou ser portador de doenças sexualmente transmissíveis (DSTs) como sífilis, herpes, clamídia e gonorreia; ser submetido a procedimentos médicos sem equipamentos e/ou utensílios esterilizados; ou transfusões de sangue e transplante de órgãos ⁽¹⁾.

4.6. Mecanismo de Infeção

Os linfócitos T são um dos grupos celulares responsáveis pela defesa do organismo e pensa-se que o seu declínio em pacientes seropositivos é a principal causa de progressão para a SIDA. Deste modo, a contínua diminuição destes níveis ao longo do tempo afetam a resposta do sistema imunitário, tornando o organismo mais fraco e suscetível de contrair outras infeções que podem levar à morte ⁽¹⁹⁾.

O ciclo de infeção pelo HIV-1 pode ser dividido em 4 fases com características distintas.

A infeção tem início quando um virião infeta uma célula alvo, normalmente, os linfócitos T. Numa fase inicial, este reproduz-se na célula hospedeira, migrando, posteriormente, para outros tecidos e órgãos, originando uma infeção a nível sistémico. Durante esta fase, que pode durar entre 1 a 2 semanas, as partículas virais não são detetáveis e não existe resposta do sistema imunitário nem sintomas associados à infeção ^(21,22).

Na fase de infeção aguda, que acontece cerca de 2 a 4 semanas após a infeção, observa-se um grande número de linfócitos T infetados no sangue e nos nódulos

linfáticos e, conseqüentemente, elevados níveis de viremia, que podem atingir 10^7 cópias de RNA viral por mililitro de sangue. Quando o pico da viremia é atingido, começa a surgir a resposta do sistema imunitário tanto na forma de anticorpos que atuam contra as proteínas virais como na forma de linfócitos T citotóxicos contra os antígenos do HIV, resultando na diminuição acentuada dos níveis de viremia ⁽²¹⁾. Cerca de 50% dos infetados não apresentam qualquer tipo de sintoma enquanto os outros 50% experienciam sintomas semelhantes aos de uma gripe ⁽¹⁹⁾.

A fase de infecção crônica, pode durar entre 1 a 20 anos, e é caracterizada por um aumento lento dos níveis de viremia ou diminuição gradual dos linfócitos T ⁽²¹⁾. Algumas das razões da depleção dos linfócitos T apontam para mecanismos como a lise direta, mecanismos citopáticos inerentes ao vírus e apoptose ⁽²⁰⁾. Durante este período, os pacientes estão assintomáticos e, normalmente, não sabem que estão infetados ⁽²¹⁾.

Sem tratamento farmacológico, a contínua diminuição dos linfócitos T leva a que os seus níveis se encontrem inferiores a 200 células por mililitro de sangue e é neste momento que os seropositivos são diagnosticados com SIDA, apresentando sintomas como calafrios, febre, suores, perda de peso, entre outros. Assim, o sistema imunitário perde grande parte da sua funcionalidade, tornando o organismo suscetível de adquirir infecções oportunistas que podem resultar na morte do paciente ^(21,29).

Na Figura 4.6.1., encontra-se representado o curso de infecção típico do HIV.

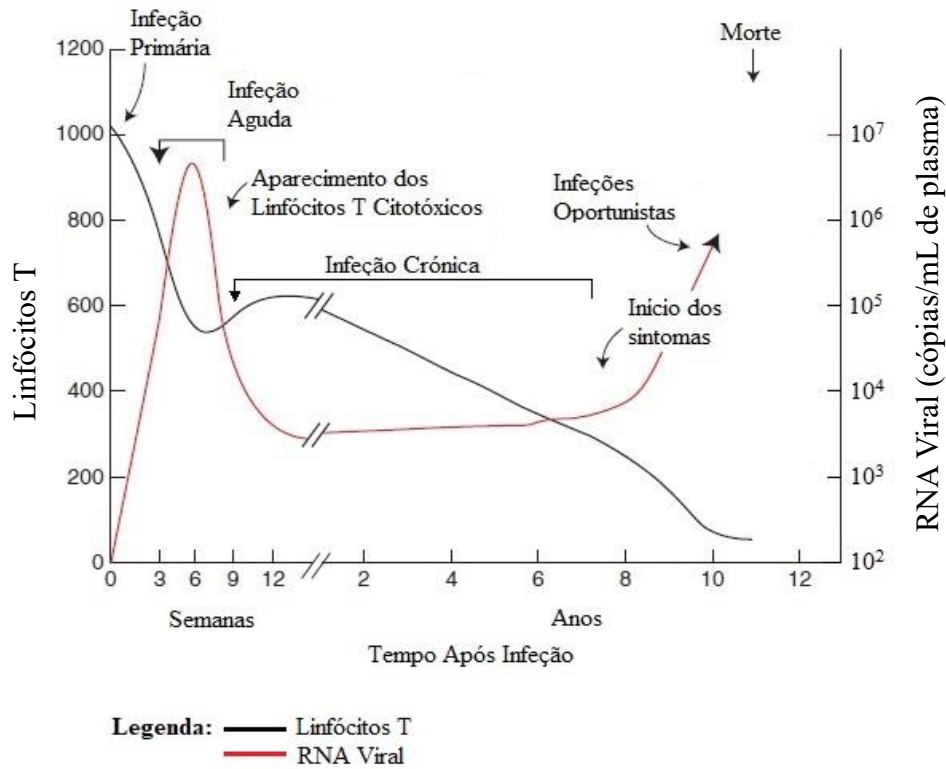


Figura 4.6.1 – Representação esquemática da progressão temporal da infecção por HIV [Adaptado de Coffin & Swanstrom ⁽²¹⁾].

4.7. Patogenicidade

A patogenicidade do HIV-1 pode ser atribuída a diversos fatores como ao tropismo que o HIV-1 adquire durante o curso da infecção bem como a capacidade de se tornar latente nalgumas células do sistema imunitário. Estes processos não são totalmente entendidos pela comunidade científica e vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de possibilitar um tratamento farmacológico eficaz bem como a cura da SIDA.

4.7.1. Tropismo Viral

Os recetores de quimiocinas CCR5 e CXCR4 são os principais corretores que auxiliam o processo de entrada do HIV-1 na célula hospedeira. Vírus cujo processo de entrada na célula hospedeira é facilitado pelo corretor CCR5 são denominados de estirpes R5; aqueles que se ligam aos corretores CXCR4 são designados de estirpes X4; e existem ainda vírus com capacidade de se ligarem aos dois corretores, as estirpes X4R5⁽¹⁴⁾.

O HIV liga-se, então, aos corretores de modo a permitir a sua internalização na célula hospedeira. Sabe-se que o corretor CCR5 é o corretor predominantemente utilizado durante as primeiras fases de infeção e que numa fase mais avançada da doença provocada pelo subtipo B do HIV-1 cerca de 50% dos pacientes apresentam uma mudança do corretor para o CXCR4⁽³⁰⁾. No entanto, não se sabe explicar o porquê destes acontecimentos e são estas questões que estão na base dos estudos que têm vindo a ser conduzidos.

Uma possível explicação para o facto da predominância das estirpes R5 numa fase inicial da infeção pode atribuir-se ao trabalho de Zhou *et al.* em que a exposição de estirpes X4 aos linfócitos T de memória induz lise celular dos mesmos, ao contrário do que acontece com a estirpe R5. A lise celular não foi observada em linfócitos T ativados, o que corresponde ao fenótipo prevalente nas fases finais da infeção. Estas observações indicam que a transmissão primária provocada pela estirpe X4 possa levar a uma infeção abortiva^(31,32).

O tropismo observado em apenas cerca de 50% dos infetados permanece um mistério. No entanto, o aparecimento das novas variantes pode dever-se a alterações funcionais nas proteínas do invólucro viral⁽³²⁾. A proteína SU apresenta uma zona altamente variável, a volta V3, em que as substituições de aminoácidos em posições específicas nesta região estão associadas com a mudança da ligação ao corretor CXCR4, em vez da sua associação ao CCR5⁽²²⁾. Para além disso, foi observado também que para além das mutações na volta V3 outras mutações nas zonas V4 e V5 são necessárias para que haja uma mudança funcional de corretor⁽³³⁾.

A emergência da estirpe X4 nas fases finais de infeção pode também estar

associada com o tratamento farmacológico devido ao uso de inibidores do CCR5 e com a adaptação do vírus por parte da resposta ao sistema imunitário. Contudo, essa questão continua em aberto ^(34,35).

Outros estudos propõem ainda que o tropismo pode estar envolvido com o próprio vírus. Os vários subtipos de HIV-1 diferem cerca de 20 – 25 % a nível genético tendo características que diferem entre si como a evolução da doença, patogenicidade e uso de corretores para a sua internalização ⁽³⁴⁾. Verificou-se que nos vários subtipos de HIV-1 as incidências da mudança de corretor são diferentes sugerindo que as propriedades virais podem estar envolvidas neste processo ⁽³³⁾.

O surgimento da estirpe X4 tem sido apontado como causa de uma maior depleção de células CD4⁺ e, conseqüentemente, maior velocidade na progressão da doença ⁽³⁴⁾.

Existe também um tropismo associado aos macrófagos em que as estirpes R5 infetam as células da linhagem mieloide, nomeadamente, os monócitos. Estudos apontam que o tropismo dos macrófagos deriva da evolução viral, resultando em variantes com maior capacidade de utilizar níveis relativamente baixos de CD4 e CCR5 expressos nestas células. No entanto, os mecanismos inerentes a este processo não são completamente conhecidos ⁽³⁶⁾. O único órgão onde há evidências da evolução desta variante é no cérebro em que uma percentagem dos infetados desenvolve demência associada ao HIV ⁽²²⁾.

4.7.2. Latência

A latência do HIV-1 é outro fator que aumenta a patogenicidade do vírus. O HIV tem a capacidade de gerar reservatórios em células T nativas e de memória e em macrófagos, permanecendo nestas células num estado quiescente, sem que haja produção de partículas virais, até estas serem ativadas ^(23,37). Estes reservatórios foram observados em vários compartimentos anatómicos como os nódulos linfáticos, tecido linfático associado ao intestino (GALT) e sistema nervoso central ⁽²³⁾. Como se estabelecem os estados de latência, está ainda sobre investigação. No entanto, uma das hipóteses mais aceites pela comunidade científica baseia-se no facto dos linfócitos T

ativados serem infectados e, em vez de morrerem, sobreviverem por um período de tempo que os permite retomar um estado de memória resultando numa célula incapaz de gerar novas partículas virais até ser novamente ativada. Quanto aos macrófagos, sabe-se que podem constituir uma fonte importante para a latência do vírus no final da infecção quando grande parte dos linfócitos deixam de existir. Contudo, não se sabe qual o mecanismo por detrás desse processo ⁽³⁷⁾.

Mesmo em pacientes que respondem bem ao tratamento farmacológico, a latência persiste nestes indivíduos, constituindo uma barreira para o tratamento da doença, uma vez que o vírus permanece invisível à ação dos fármacos e ao próprio sistema imunitário. Deste modo, algumas estratégias de erradicação têm sido desenvolvidas no sentido de reativar as células infectadas latentes em pacientes com terapêutica farmacológica. Esta ideia baseia-se no facto de que a célula, depois de reativada, induz a expressão de proteínas virais que, ao serem expostas na célula infectada, levam à morte celular através dos efeitos citopáticos provocados pelo vírus ou por linfócitos T citotóxicos específicos. A tentativa de reativar as células envolveu ensaios com as interleucinas IL-2, IL-7 e anticorpos anti-CD3, uma vez que estas moléculas têm como função ativar células e componentes do sistema imunológico que, posteriormente, vão produzir uma resposta contra os agentes patogénicos. No entanto, verificou-se que a reativação com essas moléculas resultou num aumento da viremia e promoveu a proliferação dos reservatórios. Outras investigações envolveram agonistas da proteína cinase C e inibidores de histonas desacetilases. Os agonistas da proteína cinase C levam à ativação da transcrição viral através do fator de transcrição NFκB; porém, o resultado obtido não foi o esperado. Já as histonas têm um papel fundamental na regulação dos genes e é necessário ocorrer modificações nas mesmas para que se dê a transcrição dos mesmos. Ao sofrerem desacetilação, a transcrição dos genes é reprimida, pelo que os inibidores de histonas desacetilases têm como função reativar a célula latente através da expressão dos genes virais. No entanto, não se observou uma diminuição significativa dos reservatórios. Para além disso, o grande problema destas abordagens é a falta de especificidade para as células infectadas ⁽³⁷⁻³⁹⁾.

5. Resposta Imunitária

O sistema imunitário tem como principal função o reconhecimento de agentes exógenos que, posteriormente, vão ser alvo de uma resposta imunitária para serem eliminados ou neutralizados. Duas respostas imunitárias estão envolvidas no processo de eliminação do agente exógeno: imunidade inata e imunidade adaptativa.

A imunidade inata é considerada a primeira linha de defesa contra infecções sendo constituída por barreiras anatómicas como a pele e mucosas, mecanismos fisiológicos como a temperatura, pH e células e moléculas solúveis como lisozimas, interferões e sistema complemento. Também as células com capacidade fagocitária estão envolvidas na imunidade inata assim como alguns mediadores químicos. Este tipo de resposta imunitária não é específico para um agente patogénico particular e não compreende mecanismos de memória, pelo que a resposta é sempre a mesma em cada exposição a esse agente ^(14,40).

A resposta inata exerce a sua função nas primeiras semanas após a transmissão do vírus, controlando parcialmente a sua replicação. Os primeiros sinais de infeção e, conseqüentemente, a ativação do sistema imunitário surgem quando as células alvo começam a sofrer apoptose ⁽⁴¹⁾. Os recetores de reconhecimento de padrões (PRR) apresentam um papel importante na resposta inata reconhecendo estruturas evolutivamente conservadas de agentes patogénicos. Alguns dos recetores estão localizados em membranas endossomais e são especializados no reconhecimento de microrganismos intracelulares. Assim, os PRRs presentes numa célula já infetada pelo HIV reconhecem o RNA e DNA virais, o que desencadeia a produção de citocinas, quimiocinas e moléculas pró-inflamatórias. As moléculas produzidas têm como objetivo impedir a replicação viral, recrutar outras células do sistema imunitário e induzir a resposta adaptativa. No entanto, este mecanismo para além de ativar a resposta imunitária, facilita também a proliferação do HIV, uma vez que os PRRs ativam fatores de transcrição, aumentando a replicação viral ^(42,43). Verifica-se um aumento nos níveis plasmáticos de interferões α , β e γ , alguns tipos de interleucinas e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) que constituem outro tipo de indicadores de infeção no organismo ⁽⁴¹⁾. Outro mecanismo envolvido na resposta inata é a fagocitose das partículas virais através dos neutrófilos, monócitos e macrófagos e a ação das células *natural killer* que

contêm grânulos capazes de destruir o vírus ⁽⁴³⁾. No entanto, a resposta inata não é eficaz na eliminação total do vírus, sendo complementada com outro tipo de resposta.

A imunidade adaptativa é mais específica que a anterior e, deste modo, o organismo é capaz de reconhecer e eliminar seletivamente agentes estranhos enquanto a resposta aumenta cada vez que se dá uma exposição ao agente patogénico devido à sua capacidade de memorizar as características de cada agente ^(14,40).

Na resposta adaptativa estão envolvidos os linfócitos B e T que, após serem ativados, vão exercer a sua função. Os linfócitos B dão origem a células B de memória e a células efetoras responsáveis pela produção de anticorpos. Os primeiros anticorpos a serem produzidos surgem 3 a 5 semanas após a infeção e são específicos contra as proteínas do invólucro ⁽⁴⁴⁾. Mais tarde, surgem anticorpos contra outras proteínas virais, como a p24, e proteínas codificadas pelo gene *pol* ^(41,45). Os linfócitos T originam células de memória e células efetoras: linfócitos T auxiliares (T_H) e linfócitos T citotóxicos (T_C). Os linfócitos T citotóxicos surgem pouco tempo depois de ser atingido o pico de viremia e antes do aparecimento dos anticorpos ⁽⁴⁴⁾. Estes exibem atividade de morte celular e, ao interagir com as moléculas de classe I do complexo maior de histocompatibilidade presentes nas células infetadas, libertam proteases e perforina que conduzem à lise celular. Outro mecanismo que leva à morte das células infetadas é a interação do ligando Fas dos linfócitos T citotóxicos com o respetivo recetor presente na superfície das células ⁽¹⁹⁾. Contudo, o vírus começa a desenvolver estratégias que permitem escapar às respostas do sistema imunitário, tornando difícil a sua eliminação do organismo, o que leva ao colapso do sistema imunitário.

A Figura 5.1. representa o aparecimento da resposta imunitária adaptativa após infeção pelo HIV.

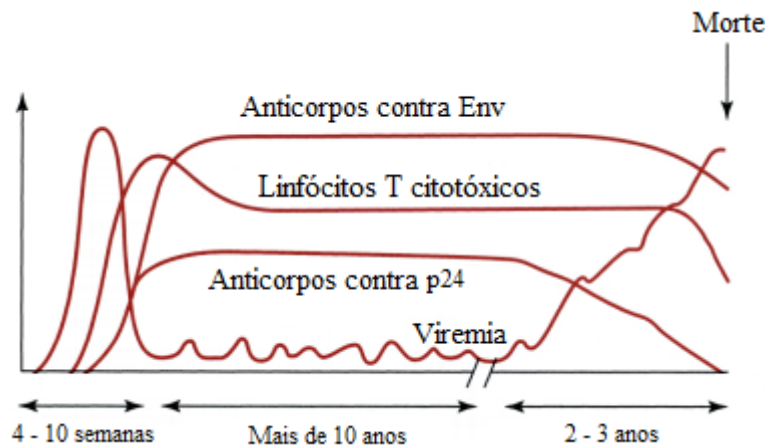


Figura 5.1 – Resposta imunitária adaptativa no decurso de infecção pelo HIV [Adaptado de Loreto & Azevedo-Pereira ⁽⁴⁴⁾].

6. Diagnóstico

A realização de testes de diagnóstico são a única forma de saber se um indivíduo está infetado pelo HIV ⁽⁴⁶⁾. Em Portugal, o rastreio da infecção pelo HIV pode ser feito em ambientes clínicos como os cuidados de saúde primários, Centros de Aconselhamento e Detecção precoce do HIV (CAD), farmácias comunitárias e laboratórios de patologia clínica e análises clínicas, como também pode ser realizado em casa, com recurso a testes rápidos de autodiagnóstico ^(3,47).

Segundo a Direção Geral da Saúde (DGS), todos os indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 64 anos devem efetuar o rastreio laboratorial. Contudo, existem subpopulações que apresentam risco acrescido de contrair a infecção e que devem submeter-se ao rastreio laboratorial independentemente da idade.

- Indivíduos portadores de DSTs;
- Parceiros sexuais a quem foi diagnosticada uma infecção por HIV;
- Homens que tiveram sexo com homens (HSH) ou mulheres de HSH;
- Homens e mulheres originários de países com elevada prevalência de infecção

por HIV (> 1% da população);

- Homens e mulheres que realizaram atos sexuais no estrangeiro ou em Portugal com pessoas de países de elevada prevalência;
- Pessoas com história de utilização de drogas;
- Reclusos;
- Populações nómadas;
- Sem abrigo ⁽⁴⁸⁾.

O diagnóstico do HIV em ambientes clínicos pode ser feito recorrendo a três tipos de testes: pesquisa de anticorpos; pesquisa de antigénios; e Testes de Ácidos Nucleicos (TAN) ⁽⁴⁹⁾. Os testes rápidos de diagnóstico são, maioritariamente, testes de pesquisa de anticorpos e fornecem o resultado no próprio dia ^(47,49).

O teste de pesquisa de anticorpos tem como objetivo a pesquisa de anticorpos produzidos em função da resposta do sistema imunitário à infeção, tendo como exemplos os testes ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) e a Transferência Western (*Western Blot*). No entanto, a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda outros métodos de diagnóstico em detrimento da Transferência Western, uma vez que é um processo moroso. Os laboratórios devem optar por opções mais simples como ensaios imunoenzimáticos e testes rápidos ⁽⁵⁰⁾.

O teste de pesquisa de antigénios, para além de detetar anticorpos, deteta também o antigénio p24, utilizando o método ELISA. Uma vez que o organismo pode demorar entre 3 a 5 semanas a produzir os anticorpos, o teste de pesquisa de antigénios é vantajoso, uma vez que permite o diagnóstico a partir do 11º dia após a infeção ^(44,51).

Os testes de ácidos nucleicos são dispendiosos e não costumam ser realizados para um diagnóstico inicial do HIV. Utilizam o método de PCR em que os primers usados são específicos para o grupo M do vírus e são, principalmente, utilizados quando um indivíduo teve uma exposição de alto risco ou no caso do diagnóstico de crianças com menos de 18 meses de idade. Neste último caso, estes podem transportar anticorpos da mãe infetada, sendo, portanto, o teste de pesquisa de anticorpos inadequado ^(1,15,49).

A OMS recomenda a utilização de algoritmos para o diagnóstico da infeção e

ainda que todos os testes iniciais efetuados que acusem positivo devem ser confirmados por um 2º teste ⁽⁵²⁾.

7. Prevenção

Existem, atualmente, estratégias que permitem reduzir o risco de transmissão do HIV como o uso de preservativos, a circuncisão masculina, atividades educativas e programas de ajuda para toxicodependentes. A abstinência é considerada, também, um método preventivo uma vez que tem como objetivo adiar o início da vida sexual ou, caso já se tenha iniciado, interrompê-la, resultando num risco de transmissão nulo. Para além destas medidas, existem também formulações tópicas de microbicidas e fármacos antirretrovirais usados como medidas profiláticas por mulheres grávidas ou a amamentar bem como na profilaxia antes (PrEP) ou após (PEP) a exposição ao vírus ^(1,53,54).

7.1. Terapêutica Farmacológica na Prevenção do HIV

Estudos confirmaram que indivíduos seropositivos em terapêutica antirretroviral podem reduzir até 96% o risco de transmissão sexual aos parceiros não infetados. Deste modo, a OMS recomenda que todos os indivíduos infetados recebam TAR, uma vez que desta forma a transmissão do HIV é reduzida significativamente ⁽¹⁾.

7.1.1. Microbicidas

Os microbicidas são formulações tópicas que se aplicam na vagina ou no reto antes ou após o ato sexual e, ao conterem um princípio ativo, reduzem a transmissão de DSTs.

Os primeiros produtos microbicidas a serem desenvolvidos foram surfatantes e

agentes acidificantes que, apesar de se terem mostrado promissores nos ensaios clínicos de fase I, não apresentaram resultados eficazes na prevenção da transmissão nos ensaios clínicos de fase III. Atualmente, o gel tenofovir 1% é uma opção promissora que mostrou uma redução de 39% na aquisição do HIV ^(53,55).

Têm vindo a ser desenvolvidos microbicidas de combinação que podem ser vantajosos uma vez que apresentam mais do que um princípio ativo antiviral, possibilitando a neutralização de mais do que um tipo de vírus em simultâneo ⁽⁵³⁾.

7.1.2. Gravidez e Amamentação

O risco de transmissão de HIV durante a gravidez pode ser reduzido através da terapêutica em monoterapia com zidovudina no período que antecede o parto e, durante o parto, combinada com nevirapina ⁽⁵⁵⁾. No período pós parto, a OMS recomenda o uso de fármacos antirretrovirais em mulheres que estejam a amamentar os seus filhos, uma vez que estudos sugerem que, na ausência da terapêutica farmacológica, a transmissão entre mãe e filho varia entre 15% e 45% ⁽¹⁾.

7.1.3. Profilaxia Pré-Exposição (PrEP)

O uso de fármacos na PrEP envolve indivíduos HIV negativos com repetidas e contínuas exposições ao vírus resultando numa redução até 90% no risco de aquisição de infeção entre casais serodiscordantes ^(53,56). A combinação tenofovir/emtricitabina foi a primeira a ser aprovada pela FDA para este propósito e, rapidamente, foi aprovada por outros países, incluindo Portugal ^(56,57).

7.1.4. Profilaxia Pós-Exposição (PEP)

A PEP é recomendada pela OMS tanto para exposições ocupacionais como não ocupacionais em adultos e crianças. Consiste na administração de antirretrovirais até 72

horas após a exposição ao HIV durante um período de 28 dias, prevenindo, assim, a infecção pelo vírus ^(1,53). Vários estudos apontam para a eficácia desta medida profilática. No entanto, são necessários mais estudos aleatórios para apoiar estes resultados ⁽⁵⁸⁾.

7.2. Vacina

A melhor solução para alcançar o fim da pandemia originada pelo HIV será o desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o vírus que previna completamente a infecção, denominada “imunidade esterilizante”. Outra alternativa aceitável será a produção de uma vacina capaz de reduzir substancialmente a progressão da doença e o risco de transmitir a infecção ^(59,60). Neste caso, a vacina deverá ter como objetivo a redução da carga viral da fase crônica para níveis em que a transmissão seja improvável ⁽⁵⁹⁾. Muitas investigações têm sido feitas na procura da vacina; porém, várias barreiras como a diversidade genética do HIV, a elevada taxa de mutação do vírus e a capacidade de atingir um estado de latência têm tornado difícil a descoberta da mesma ⁽⁶¹⁾.

Em 2003, foram anunciados os resultados da vacina AIDSVAX HIV-1, o primeiro teste em larga escala feito em seres humanos com o objetivo de prevenir a infecção pelo HIV. Esta foi fabricada com proteínas geneticamente modificadas semelhantes à gp120 ⁽⁶²⁾. Contudo, mostrou ser um fracasso, visto que os anticorpos induzidos pela vacina não neutralizaram as partículas de HIV *in vitro*, não impediram a infecção em humanos e não tiveram efeito sobre a carga viral dos participantes infetados envolvidos no estudo ⁽⁵⁹⁾.

Em 2009, o ensaio RV144 mostrou os primeiros resultados positivos de eficácia da vacina contra o HIV em seres humanos. Esta vacina foi o resultado da combinação de duas vacinas que haviam falhado anteriormente, AIDSVAX e ALVAC. Esta última, consistiu numa vacina recombinante do vírus *Canarypox* cujo genoma foi modificado com genes que codificam proteínas do HIV. A combinação conduziu a uma redução na aquisição do HIV de 31% numa população de baixo risco na Tailândia. Apesar dos resultados promissores, não foi o suficiente para aprovar a comercialização da vacina ⁽⁶⁰⁾.

Investigadores têm-se debruçado no estudo da imunidade de dois grupos específicos de indivíduos: os “controladores de elite” que são indivíduos que, estando infetados pelo HIV, conseguem controlar a sua replicação, apresentando níveis semelhantes aos de um indivíduo em terapêutica antirretroviral (TAR); e indivíduos que, apesar de serem expostos repetidamente ao vírus, não adquirem a infeção ⁽²¹⁾.

Outras hipóteses na formulação da vacina têm sido estudadas e incluem opções que estimulam a resposta imunitária através dos linfócitos T bem como de anticorpos ⁽⁵⁹⁾.

8. Terapêutica Antirretroviral

A resposta imunitária do organismo não é o suficiente para eliminar o vírus e foram desenvolvidos fármacos com o objetivo de diminuir a mortalidade associada à infeção pelo HIV. Se eficazes, a carga viral diminui e o número de linfócitos T aumenta, o que torna a SIDA numa doença “controlável”. Os fármacos antirretrovirais controlam, efetivamente, a replicação viral e atrasam a progressão da doença. Contudo, a SIDA não tem cura, uma vez que estes não têm a capacidade de erradicar o vírus do organismo. Apesar disso, a terapêutica antirretroviral constitui a melhor opção na progressão da doença ^(5,63,64).

Em 1986, a FDA aprovou o primeiro fármaco antirretroviral para o tratamento do HIV, a zidovudina. Este fármaco pertence à classe terapêutica dos análogos nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa (NITR) e, em Portugal, foi aprovado no ano 1990 pelo INFARMED ^(63,65). Outros NITRs surgiram nos anos seguintes, mas só em meados dos anos 90, com a descoberta dos inibidores da protease, é que o tratamento da infeção pelo HIV foi revolucionado. Com o decorrer do tempo e, à medida que os investigadores adquiriam mais informação sobre as características do vírus e o seu mecanismo de replicação, foram desenvolvidos outros tipos de fármacos dando origem a várias classes terapêuticas. Surgiram, assim, os análogos nucleotídicos inibidores da transcriptase reversa (NtITR), os análogos não nucleosídicos inibidores da transcriptase reversa (NNITR), inibidores de fusão, da integrase e da protease e

antagonistas dos recetores CCR5 ⁽⁶⁴⁾.

Até 1992, os fármacos antirretrovirais eram administrados em monoterapia ⁽⁶⁴⁾. Todavia, devido ao aparecimento de novas variantes provocadas, em parte, pela falta do mecanismo *proofreading* da transcriptase reversa, observou-se um ressurgimento nos níveis de viremia pelo que se adotou um regime terapêutico que incluísse mais do que um fármaco de forma a combater esse problema ⁽³⁷⁾. Começou-se por combinar apenas dois princípios ativos e, mais tarde, surgiu a terapia combinada de alta potência (HAART), que consiste na combinação de três fármacos: dois análogos nucleosídicos/nucleotídicos inibidores da transcriptase reversa em associação com um inibidor da integrase ou um análogo não nucleosídico inibidor da transcriptase reversa. Atualmente, existe também formulações que incorporam quatro princípios ativos ^(5,7,37). A combinação de várias classes terapêuticas, em particular a HAART, permitiu a supressão da carga viral atrasando, conseqüentemente, o aparecimento de variantes resistentes aos fármacos, preservou a resposta imunitária e melhorou a qualidade de vida dos doentes infetados, o que resultou numa diminuição da mortalidade associada à infeção ⁽⁵⁾.

No Quadro 8.1. encontram-se os fármacos antirretrovirais e respetivas posologias comercializadas em Portugal. De notar que os fármacos apresentados são indicados para o tratamento do HIV quando associados com outros fármacos antirretrovirais.

Quadro 8.1 – Fármacos comercializados em Portugal no tratamento do HIV-1 e respetivas posologias ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

Classe Terapêutica	DCI	Nome Comercial	Posologia (Adulto)
Antagonistas dos Recetores CCR5	Maraviroc (MVC)	Celsentri®	VO: 150 mg, 300 mg ou 600 mg 2 vezes/dia ¹
Análogos Nucleosídicos	Abacavir (ABCV)	Ziagen®	VO: 300 mg 12/12h ou 600 mg 1 vez/dia
Inibidores da Transcriptase	Emtricitabina (FTC)	Emtriva®	VO: 200 mg 1 vez/dia

Reversa (NITR)	Lamivudina (3TC)	Epivir®	VO: 150 mg 12/12h ou 300 mg 1 vez/dia
	Zidovudina (AZT ou ZDV)	Retrovir®	VO: 250 mg 2 vezes/dia
		Retrovir IV®	IV: 1 a 2 mg/Kg 4/4h
Análogos Nucleotídicos Inibidores da Transcritase Reversa (NtITR)	Tenofovir (TDF)	Viread®	VO: 245 mg 1 vez/dia ²
Análogos Não Nucleosídicos Inibidores da Transcritase Reversa (NNITR)	Doravirina (DOR)	Pifeltro®	VO: 100 mg 1 vez/dia
	Efavirenze (EFV)	Stocrin®	VO: 600 mg 1 vez/dia ³
	Etravirina (ETR)	Intelence®	VO: 200 mg 2 vezes/dia ⁴
	Nevirapina (NVP)	Viramune®	VO: 200 mg 1 vez/dia ⁵ ou 200 mg 2 vezes/dia ⁶
	Rilpivirina (RPV)	Edurant®	VO: 25 mg 1 vez/dia ²
Inibidores da Integrase	Dolutegravir (DTG)	Tivicay®	VO: 50 mg 1 vez/dia ^{2, 7} ou 50 mg 2 vezes/dia ^{2, 8}
	Raltegravir (RAL)	Isentress®	VO: 400 mg 2 vezes/dia
Inibidores da Protease	Atazanavir (ATV)	Reyataz®	VO: 300 mg + 100 mg de ritonavir 1 vez/dia ^{2, 9}
	Darunavir (DRV)	Prezista®	VO: 600 mg + 100 mg de ritonavir 2 vezes/dia ^{2, 9}
	Fosamprenavir (FPV)	Telzir®	VO: 700 mg + 100 mg de ritonavir 2 vezes/dia ⁹
	Ritonavir (RTV ou /r)	Norvir®	VO: 600 mg 12/12h
	Saquinavir (SQV)	Invirase®	VO: 1000 mg + 100 mg de ritonavir 2 vezes/dia ⁹
	Tipranavir (TPV)	Aptivus®	VO: 500 mg + 200 mg de ritonavir 12/12h ²

Legenda: DCI: Denominação Comum Internacional; VO: Via Oral; IV: Intravenoso

¹: Dependendo das interações com outros fármacos antirretrovirais em associação, nomeadamente, fármacos indutores ou inibidores do CYP3A; ²: Administrar com alimentos; ³: Administrar em jejum; ⁴: Administrar após refeições; ⁵: Durante os primeiros 14 dias; ⁶: Após 14 dias; ⁷: Doentes sem resistência à classe dos inibidores das integrases; ⁸: Doentes com resistência à classe dos inibidores das integrases; ⁹: O ritonavir funciona como potenciador farmacocinético; ¹⁰: Administrar 1 hora antes ou 2 horas depois das refeições.

Em Portugal, não são comercializados fármacos pertencentes à classe dos inibidores de fusão apesar da enfuvirtida ter obtido autorização no ano de 2003 ⁽⁶⁸⁾.

No Quadro 8.2. estão apresentados os fármacos combinados com mais do que um princípio ativo comercializados em Portugal. Para além de atrasarem o aparecimento de resistências, estes fármacos têm a vantagem de simplificar o regime terapêutico uma vez que ao terem tempos de semi-vida mais longos permitem reduzir o número de tomas diárias ⁽⁵⁾.

Quadro 8.2 – Fármacos de dose fixa comercializados em Portugal no tratamento do HIV-1 e respetivas posologias ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾.

DCI	Nome Comercial	Posologia (Adulto)
Abacavir/ Lamivudina	Kivexa®	VO: 600 mg/300 mg 1 vez/dia
Emtricitabina/ Tenofovir	Truvada®	VO: 200 mg/245 mg 1 vez/dia ¹
Darunavir/ Cobicistato	Rezolsta®	VO: 800 mg/150 mg 1 vez/dia ¹
Lamivudina/ Zidovudina	Combivir®	VO: 150 mg/300 mg 2 vezes/dia
Lopinavir/ Ritonavir	Kaletra®	VO: 400 mg/100 mg 2 vezes/dia
Abacavir/Dolutegravir/ Lamivudina	Triumeq®	VO: 600 mg/50 mg/300 mg 1 vez/dia

Abacavir/Lamivudina/ Zidovudina	Trizivir®	VO: 300 mg/150 mg/300 mg 2 vezes/dia
Efavirenze/Emtricitabina/ Tenofovir	Atripla®	VO: 600 mg/200 mg/245 mg 1 vez/dia
Emtricitabina/Rilpivirina/ Tenofovir	Eviplera®	VO: 200 mg/25 mg/245 mg 1 vez/dia ¹
Emtricitabina/Tenofovir/ Elvitegravir/Cobicistato	Stribild®	VO: 200 mg/245 mg/150 mg/150 mg 1 vez/dia ¹
Darunavir/Cobicistato/ Emtricitabina/Tenofovir	Symtuza®	VO: 800 mg/150 mg/ 200 mg/10 mg 1 vez/dia ^{1,2}

¹: Administrar com alimentos; ²: Adultos com mais de 40 Kg.

A OMS recomenda que a terapia antirretroviral combinada (TARc) deve ser iniciada o mais rápido possível em todos os indivíduos diagnosticados com HIV, independentemente da contagem de moléculas CD4 ou do estágio clínico da doença. No entanto, a prioridade são as crianças com mais de 5 anos de idade, adolescentes e adultos cujos níveis de moléculas CD4 se encontram inferiores a 350 por mililitro de sangue ou se encontrem em estágio clínico avançado e crianças com idade inferior a 2 anos que apresentem contagem de moléculas CD4 inferiores a 750 por mililitro de sangue ou se encontrem em estágio clínico avançado ^(64,69).

A abordagem terapêutica inicial da infeção pelo HIV atualmente praticada em Portugal encontra-se no Quadro 8.3.

Quadro 8.3 – Abordagem inicial terapêutica da infecção pelo HIV no adolescente e no adulto praticada em Portugal ⁽⁷⁰⁾.

	Fármacos
Terapêutica de Primeira Linha	Abacavir + Dolutegravir + Lamivudina
	Tenofovir + Emtricitabina + Dolutegravir ou Raltegravir
Alternativa à Primeira Linha¹	Tenofovir + Emtricitabina + Elvitegravir/Cobicistato ou Rilpivirina
Terapêutica de Segunda Linha²	Tenofovir + Emtricitabina + Dolutegravir potenciado com Ritonavir ou com Cobicistato
	Abacavir + Lamivudina + Raltegravir
	Tenofovir + Emtricitabina + Efavirenze

¹: Em alternativa, segundo a avaliação clínica, em termos do benefício/risco devidamente fundamentada no processo clínico.

²: Em caso de intolerância ou contra-indicação ou complexidade da situação clínica para a terapêutica de primeira linha.

9. Propriedades Farmacodinâmicas e Farmacocinéticas dos Antirretrovirais

A farmacodinâmica e a farmacocinética são dois termos da farmacologia muito importantes quando se pretende desenvolver e estudar um determinado fármaco. Assim, a farmacodinâmica tem como objetivo o estudo dos efeitos que um fármaco produz no organismo, quer sejam bioquímicos ou fisiológicos, e o mecanismo pelo qual o mesmo atua para exercer o efeito terapêutico. A farmacocinética consiste na análise quantitativa dos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco através de modelos matemáticos ⁽⁷¹⁾.

Deste modo, os fármacos antirretrovirais estão inseridos em várias classes terapêuticas, atuando em diferentes fases do ciclo celular do vírus. A entrada do vírus na célula hospedeira pode ser inibida através dos inibidores de fusão e dos antagonistas dos

recetores CCR5; já os análogos nucleosídicos/nucleotídicos e não nucleosídicos inibem a atividade da enzima transcriptase reversa; os inibidores da integrase impedem a integração do DNA viral no genoma celular; e os inibidores da protease exercem o seu papel no final do ciclo de replicação, influenciando o processo de maturação dos viriões (72).

Na Figura 9.1. observa-se o ciclo de replicação do vírus e as várias etapas onde os antirretrovirais atuam.

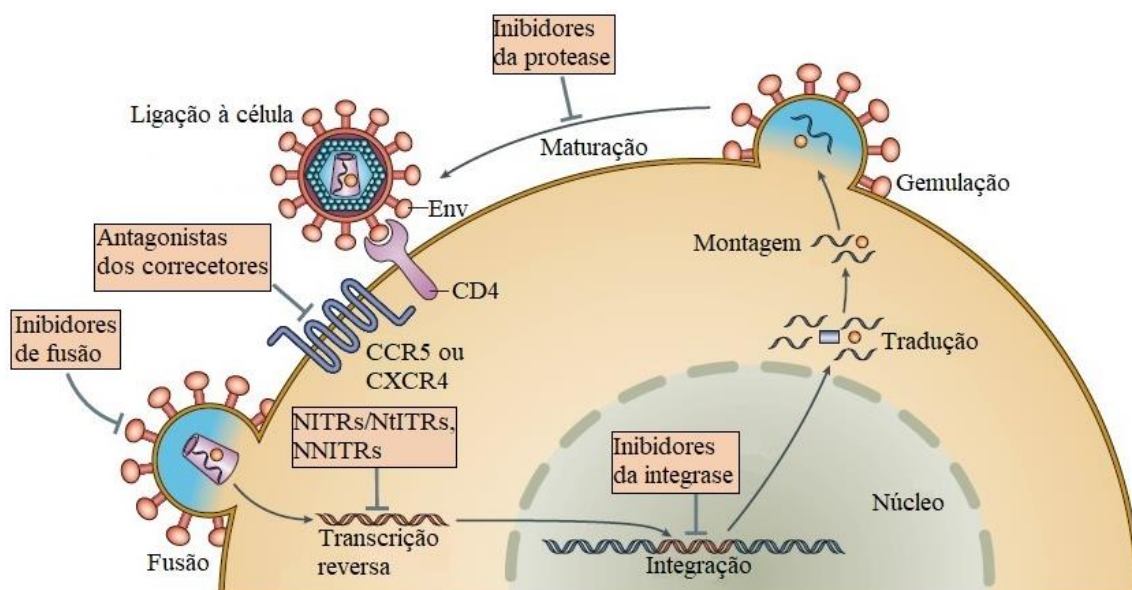


Figura 9.1 – Representação esquemática do ciclo de replicação do HIV e alvos terapêuticos da terapia antirretroviral [Adaptado de Laskey & Siliciano (72)].

9.1. Antagonistas dos Recetores CCR5

Os fármacos desta classe são moléculas que inibem a ligação do vírus à célula, hospedeira, impedindo o HIV com tropismo para o recetor CCR5 de entrar nas células. Essa ligação faz com que haja uma mudança de conformação dos corretores CCR5, impedindo a interação entre o corretor e a volta V3 da gp120 que é necessária para que ocorra fusão e entrada do vírus na célula (64,73).

O maraviroc, único fármaco desta classe aprovado em Portugal, apresenta uma biodisponibilidade de cerca de 33%. Aproximadamente 76% do fármaco liga-se às

proteínas plasmáticas humanas e estudos demonstraram afinidade para a albumina e glicoproteína ácida alfa-1. Quanto ao seu metabolismo, o citocromo P450 é o principal responsável pela biotransformação de fármacos, originando metabolitos, essencialmente, inativos contra o HIV-1, estando envolvidas neste processo as enzimas CYP3A4 e 3A5. O maraviroc é o principal componente presente na urina e fezes, vias pela qual é eliminado, sendo que o fármaco não metabolizado constitui 33% da eliminação ^(73,74).

9.2. Análogos Nucleosídicos/Nucleotídicos Inibidores da Transcriptase Reversa

O abacavir, a emtricitabina, a lamivudina e a zidovudina são pró-fármacos análogos dos nucleósidos citidina, guanosina e timidina que, após sofrerem três reações de fosforilação por cinases celulares, originam a sua forma ativa. Estas inibem a transcriptase reversa, competindo com os nucleótidos naturalmente presentes no núcleo da célula hospedeira (dCTP, dGTP, dTTP). No caso do tenofovir, o seu pró-fármaco é uma molécula monofosfatada, ao contrário dos pró-fármacos anteriores, sendo considerado um análogo nucleotídico. Apesar disso, sofre duas reações de fosforilação pelas cinases celulares, competindo com o nucleótido dATP. A integração dos análogos nucleosídicos/nucleotídicos na cadeia de DNA viral provoca o término da síntese de DNA devido à falta do grupo hidroxilo no carbono 3' do nucleótido que impede a formação da ligação fosfodiéster entre o nucleótido seguinte ^(64,75).

Os fármacos desta classe atravessam as membranas celulares, maioritariamente, por difusão simples apesar de estudos indicarem que também podem difundir através de difusão passiva ⁽⁷⁵⁾. A biodisponibilidade destes fármacos é elevada, entre os 80% e 93%. Apresentam, também, uma baixa percentagem de ligação às proteínas plasmáticas. O processo de metabolização depende, maioritariamente, de enzimas como a álcool desidrogenase (ADH) e as glucuronil transferase (UGT), ao invés de enzimas CYP450. Quanto à eliminação dos fármacos do organismo, esta ocorre, principalmente, pela via renal ⁽⁷⁶⁻⁸¹⁾.

9.3. Análogos Não Nucleosídicos Inibidores da Transcriptase Reversa

À semelhança do que acontece com os NITRs/NtITRs, os NNITRs inibem também a transcriptase reversa (TR). No entanto, estes são quimicamente distintos dos nucleósidos/nucleótidos, não sendo necessário sofrerem metabolismo intracelular para se tornarem ativos ⁽⁸²⁾. Os fármacos desta classe inibem a TR através de um mecanismo não competitivo, uma vez que se ligam ao sítio alostérico, induzindo mudanças conformacionais que influenciam a sua atividade durante a transcrição ^(64,83).

A biodisponibilidade não é conhecida para muitos destes fármacos. Sabe-se, no entanto que, a biodisponibilidade da doravirina e nevirapina é de 64% e 90%, respetivamente. Os NNITRs apresentam uma percentagem de ligação às proteínas plasmáticas relativamente elevada, principalmente à albumina e à glicoproteína ácida α -1, entre intervalos que variam entre os 60% e 99,9%. Quanto ao seu metabolismo, a maior parte dos fármacos são metabolizados pelo citocromo P450. No caso do efavirenze, este ainda sofre processos de glucuronidação pela enzima UGT. Em relação à excreção do organismo, os produtos oriundos da metabolização e fármaco inalterado são maioritariamente excretados através da urina e fezes ⁽⁸⁴⁻⁹³⁾.

9.4. Inibidores da Integrase

O objetivo dos inibidores da integrase é inibir a transferência das cadeias de DNA viral para o DNA celular. Desta forma, estes fármacos ligam-se ao sítio ativo da enzima e interagem com os dois cofatores de magnésio aí presentes, inibindo a ligação covalente do DNA proviral com o genoma do hospedeiro ⁽⁶⁴⁾.

Os inibidores da integrase são rapidamente absorvidos após administração oral; porém, a biodisponibilidade dos mesmos não está estabelecida. Apesar disso, sabe-se que a presença de alimentos aumenta a concentração do dolutegravir e que estes não têm influencia quando administrados com o raltegravir. Tanto o dolutegravir como o raltegravir apresentam elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas, 99% e 83%, respetivamente. Ambos são metabolizados pela UGT, sendo que o dolutegravir sofre ainda metabolização pelo CYP3A4 e 3A5. As principais vias de excreção são

através da urina e fezes ⁽⁹⁴⁻⁹⁷⁾.

9.5. Inibidores da Protease

As partículas virais recém-formadas sofrem um processo de maturação para que se tornem infecciosas. A protease é a enzima responsável pela maturação das mesmas ao clivar as poliproteínas Gag e Pol. Os inibidores da protease inibem, então, este processo, uma vez que se ligam ao sítio ativo da enzima impedindo a formação de viriões maduros ^(64,83).

A biodisponibilidade dos fármacos pertencentes à classe dos inibidores da protease é variável apresentando valores entre os 60% e 82% como o atazanavir e o darunavir, respectivamente, em coadministração com ritonavir. Para os restantes fármacos desta classe a biodisponibilidade ainda não foi estabelecida. Os inibidores da protease apresentam uma elevada percentagem de ligação às proteínas plasmáticas principalmente à albumina e à glicoproteína ácida α -1, entre valores de 86% e 99,9%. Em relação ao seu metabolismo, o CYP3A4 é o principal responsável por este processo ainda que outras enzimas possam estar envolvidas, como por exemplo, o CYP2C9, 2D6 e 3A5. A excreção do organismo ocorre através da urina e fezes na forma fármaco inalterado e metabolitos respetivos ^(96-97,98-107).

O ritonavir funciona como potenciador farmacocinético sendo coadministrado com outros inibidores da protease. Para além de ser substrato é um potente inibidor do CYP3A4 pelo que doses relativamente baixas de ritonavir inibem o metabolismo de todos os outros inibidores da protease, que também são substrato do CYP3A4, resultando num aumento do tempo de semivida e, conseqüente, num aumento da exposição dos fármacos no organismo prolongando o seu efeito terapêutico ^(105,110).

9.6. Inibidores de Fusão

Para que haja fusão das membranas viral e celular é necessária que haja interação da gp120 com as moléculas CD4 da célula hospedeira que, posteriormente, vai induzir a

exposição do péptido de fusão presente na gp41. Deste modo, foram desenvolvidas moléculas heterólogas que mimetizam um dos domínios da gp41 e impedem que ocorram as alterações conformacionais necessárias para as duas membranas se fundirem (64).

Apesar de não ser comercializado em Portugal, a enfuvirtida é um inibidor de fusão usado no tratamento do HIV em coadministração com outros antirretrovirais, sendo administrado por via subcutânea (111).

10. Farmacogenómica e Variabilidade na Resposta aos Fármacos

10.1. Um Pouco de História...

A farmacogenética remonta ao ano de 510 a.C., quando Pitágoras se apercebeu que nem todos os indivíduos reagem da mesma forma quando ingeriam favas, provocando diversos efeitos nos organismos, incluindo a morte (112). Já no século XX, durante os anos 30, tinham sido observadas reações incomuns a compostos medicinais baseadas na individualidade bioquímica de cada pessoa; porém, só em 1958 é que a farmacogenética foi reconhecida como ciência. O alemão Friedrich Vogel foi quem aplicou este termo pela primeira vez e, com base nos acontecimentos ocorridos em anos anteriores, observou que diferentes indivíduos apresentavam perceções gustativas diferentes provocadas pela substância feniltiocarbamida, suspeitando, assim, que os genes humanos poderiam ter influência nas respostas de cada indivíduo. Ainda antes da farmacogenética ser considerada como ciência, durante a Segunda Guerra Mundial, observou-se que a primaquina originava anemia hemolítica apenas em soldados afro-americanos. Mais tarde, ponderou-se a hipótese de que a etnia pudesse ser um fator a ter em causa na resposta aos fármacos (113,114).

Atualmente, sabe-se que tanto a ingestão de favas como a primaquina têm como consequência a anemia hemolítica nos indivíduos deficientes em glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). A G6PD é a enzima responsável pela proteção dos glóbulos vermelhos do *stress* oxidativo, através de um mecanismo que envolve a produção de NADPH e glutatona reduzida. A primaquina é um fármaco anti-malárico que tem como

objetivo induzir *stress* oxidativo nos eritrócitos impedindo o ciclo de replicação do parasita. Já as favas contêm três compostos que se julgam ser os responsáveis pela manifestação da hemólise; são eles a vicina, a convicina e o isouramil. A deficiência desta enzima é herdada como doença recessiva ligada ao cromossoma X em que cerca de 160 variantes foram relatadas como sendo responsáveis pela patologia. Geograficamente, a deficiência em G6PD encontra-se distribuída em áreas endémicas de malária como África, Ásia e região do Mediterrâneo, sendo que a maioria das mutações consistem em substituições de base única (SNPs) ^(115,116). Desta forma, conseguiu-se constatar as observações efetuadas durante a Segunda Grande Guerra.

Tal como a primaquina, também outros fármacos induzem respostas diferentes em indivíduos cujo genoma difere. Começou-se a perceber que a variabilidade entre os indivíduos e populações tinha origem multifatorial, como por exemplo, o género, a idade, a etnia, o estilo de vida e o meio ambiente que o rodeia, assim como alterações epigenéticas ^(113,117). Nasce, assim, o conceito de farmacogenómica que se baseia no estudo da variabilidade na expressão génica e a forma como influenciam os efeitos terapêuticos no indivíduo, enquanto a farmacogenética consiste no estudo das variações interindividuais na sequência de DNA que se relacionam com a resposta aos fármacos ^(118,119).

Com a conclusão do Projeto do Genoma Humano no início do século XXI, foi possível obter uma melhor compreensão dos genes que constituem a espécie humana e, assim, explorar que alterações poderiam estar na origem da variabilidade interindividual ⁽¹²⁰⁾. De facto, a variabilidade interindividual observada entre a população é responsável pela diferença na resposta terapêutica aquando da administração de uma mesma dose de fármaco. Deste modo, para alguns indivíduos a dose administrada pode ter efeitos subterapêuticos; pode ser a dose ideal para a patologia em causa; ou, pelo contrário, pode tratar-se de uma sobredosagem resultando na morte do indivíduo. Para além do efeito benéfico que o fármaco provoca, muitas vezes, também origina efeitos adversos que podem variar de indivíduo para indivíduo de acordo com as suas características genótípicas. Com efeito, um estudo de 1998, envolvendo pacientes hospitalizados nos Estados Unidos da América, revela que foram reportadas cerca de 2,2 milhões de casos graves a reações adversas, resultando em mais de 100,000 mortes ⁽¹¹⁷⁾.

10.2. Objetivo dos Estudos Farmacogenómicos

A evolução da ciência e da tecnologia permitiram o desenvolvimento de técnicas direcionadas para a deteção de alterações genéticas no genoma humano através de estudos denominados *Guide-Wide Association Studies* (GWAS). Este método envolve um rastreio genómico de vários indivíduos com o objetivo de encontrar alguma alteração que possa prever a presença, ou não, de uma determinada doença ^(121,122). Neste sentido, os estudos farmacogenómicos permitem compreender o impacto das alterações na sequência de DNA em determinadas patologias e recolher informação sobre a biologia da doença, proporcionando a escolha de uma estratégia de tratamento mais eficaz, diminuindo os efeitos adversos e melhorando a qualidade de vida dos doentes ⁽⁷⁾. De facto, os efeitos adversos são uma das razões que levam à ineficácia dos tratamentos e, grande parte, poderia ter sido evitada se os médicos prescritores tivessem conhecimento prévio do genoma de cada paciente ⁽¹¹⁷⁾.

Esta área emergente da farmacologia veio proporcionar uma medicina personalizada para cada doente. Ou seja, ao invés de tratar todos os indivíduos de igual forma em que a mesma dosagem de fármaco serve toda a população, possibilita uma terapia adequada e direcionada para as características genóticas de cada um ⁽¹¹⁷⁾.

No Anexo I encontram-se listados os principais efeitos adversos pelos quais os medicamentos antirretrovirais são responsáveis.

10.3. Farmacogenómica Aplicada à TAR

No contexto da terapia antirretroviral no combate ao HIV, a informação presente nos genes é crucial na identificação de mutações no vírus que o tornam resistente à TAR e, também, de variantes no genoma do hospedeiro que afetam a resposta dos fármacos ⁽⁷⁾.

A componente genética apresenta uma contribuição para a variabilidade interindividual entre 20 a 95% ⁽¹²³⁾. Em 2002, foi publicado o primeiro estudo sobre a farmacogenómica da TAR. Este relacionava as alterações na sequência de DNA no gene

HLA-B com reações de hipersensibilidade ao abacavir. Neste sentido, outros estudos foram sendo efetuados de modo a identificar genes que pudessem ter influência na terapia antirretroviral do HIV. Atualmente, sabe-se que a resposta a estes fármacos pode ser influenciada por várias proteínas que os metabolizam, bem como transportadores envolvidos nos processos de absorção, distribuição e excreção do fármaco no organismo (6).

No Anexo II, encontram-se listadas quais as enzimas responsáveis pelo metabolismo dos fármacos bem como os transportadores envolvidos nos mecanismos farmacocinéticos.

11. Polimorfismos Genéticos e Variabilidade na Resposta aos Fármacos

As variantes genéticas mais estudadas e, também mais comuns, na área da farmacogenómica são os polimorfismos de base única ou SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) presentes em genes envolvidos no metabolismo e transporte dos fármacos, representando cerca de 90% das variações genéticas presentes no organismo. Os SNPs são definidos como mutações pontuais que ocorrem num alelo e que possuem a frequência de, pelo menos, 1% na população mundial (124).

Deste modo, este capítulo abordará polimorfismos presentes nas principais enzimas responsáveis pelo metabolismo e transporte dos fármacos. A influência dos polimorfismos na resposta terapêutica do HIV prende-se com alterações ao nível dos processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos, síndromes de hipersensibilidade, hepatotoxicidade, efeitos secundários no sistema nervoso central, hiperbilirrubinémia, toxicidade renal, entre outros (125).

11.1. Polimorfismos Associados ao Metabolismo

O metabolismo é um processo da farmacocinética pela qual um composto endógeno ou exógeno sofre reações de modo a obter metabolitos inativos e cuja

excreção do organismo seja facilitada, podendo ocorrer em vários locais do organismo como o fígado, intestino, pulmões, rins e plasma, sendo o fígado o principal órgão responsável. Neste processo estão envolvidos vários tipos de enzimas que são divididas em dois grupos distintos: enzimas de fase I, onde se enquadra o citocromo P450 (CYP) responsável pela oxidação dos compostos; e enzimas de fase II responsáveis por reações de conjugação catalisadas por transferases ⁽⁷¹⁾.

No que diz respeito às reações de fase I, sabe-se que o CYP450 é um dos principais sistemas microssomais responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos e encontra-se dividido em famílias e subfamílias de acordo com o grau de semelhança na sequência de aminoácidos. Assim, as famílias 1, 2 e 3 são as que têm maior influência no metabolismo de substâncias exógenas correspondendo a cerca de 70 – 80% do processo ^(71,126).

Relativamente às reações de fase II, a transferase que tem mais impacto no metabolismo dos fármacos antirretrovirais é a UGT. Assim como acontece com o CYP, também a superfamília UGT está organizada por famílias e subfamílias. Destacam-se as famílias 1A e 2B que apresentam um papel fundamental na excreção deste tipo de fármacos ⁽¹²⁷⁾.

Deste modo, qualquer alteração genética numa destas famílias pode ser responsável pela eficácia na resposta aos fármacos ⁽¹²⁶⁾.

11.1.1. CYP1A

O CYP1A é responsável pelo metabolismo de cerca de 9% dos fármacos e estima-se que 75% da variabilidade observada nesta enzima se deva a componentes genéticas, sendo a restante percentagem atribuída a fatores ambientais ⁽¹²⁸⁾.

A subfamília 1A2 tem sido reportada como tendo um papel no metabolismo do efavirenze e da nevirapina. O polimorfismo em causa caracteriza-se por um SNP C>A na posição -163.

Mhandire *et al.* investigaram a associação do polimorfismo -163 C>A com as concentrações plasmáticas de nevirapina e com o número de células CD4. A amostra

consistiu em 118 indivíduos adultos seropositivos naturais do Zimbabué que se encontravam a receber HAART. Para serem incluídos no presente estudo, os pacientes deveriam estar a receber uma dose de nevirapina de 200 mg duas vezes por dia e ter recebido nevirapina como um componente da HAART há, pelo menos, 24 semanas. Qualquer indivíduo com doença hepática relatada foi excluído da amostra. Os investigadores observaram que a variante A está relacionada com uma maior expressão do CYP1A2 e, conseqüentemente, a produção da enzima encontra-se aumentada. Assim, há um aumento do metabolismo de nevirapina o que permite ao vírus continuar o seu ciclo de infeção pelas células do organismo observando-se um número reduzido de células CD4. Deste modo, concluíram que indivíduos heterozigotas ou homozigotas para a variante apresentam um risco aumentado de progressão da doença. Este polimorfismo é observado com maior frequência em indivíduos de etnia africana ^(125,128-131).

11.1.2. CYP2A

Polimorfismos no CYP2A6 têm vindo a ser estudados uma vez que o efavirenze é metabolizado por esta enzima. Esta é, predominantemente, expressa no fígado e metaboliza cerca de 3% dos fármacos.

Sabe-se que o efavirenze é, primeiramente, metabolizado pelo CYP2B6. No entanto, o fármaco pode seguir por outra via de metabolização, nomeadamente, pelo CYP2A6 ^(123,132).

Um estudo realizado por Kwara *et al.* teve como objetivo estabelecer a relação entre polimorfismos no CYP2A6 e as concentrações de fármaco. A amostra do estudo englobou 74 indivíduos seropositivos ganenses, com idade superior a 18 anos, cuja contagem de células CD4 era inferior a 250 células/mL. Da totalidade da amostra, 46% eram tuberculosos. Estes indivíduos não haviam ainda iniciado a terapêutica antirretroviral pelo que foram tratados com um regime terapêutico combinado que consistia em 300 mg ou 400 mg de didanosina (NITR não autorizado em Portugal), 300 mg de lamivudina e 600 mg de efavirenze. As amostras de sangue foram recolhidas na quarta e oitava semana após início do tratamento e a concentração de fármaco foi obtida

através de HPLC. No momento da recolha da amostra, cerca de 14% dos indivíduos referiu ingerir álcool e 29% estavam a ser tratados com rifampicina. Os alelos estudados foram o CYP2A6*9B e o CYP2A6*17 e, quando analisados independentemente, não se observou qualquer alteração na concentração de efavirenze em indivíduos portadores destes alelos. No entanto, quando consideradas ambos os alelos num mesmo indivíduo verificou-se um aumento das concentrações de fármaco, como consequência de um metabolismo lento, quando comparado com indivíduos não portadores. Os resultados do presente estudo vão ao encontro dos resultados obtidos num estudo suíço cuja amostra envolveu pacientes caucasianos. Contudo, afirmou que estes alelos têm influência nas concentrações plasmáticas de efavirenze apenas em indivíduos com o fenótipo de metabolizadores lentos do CYP2B6. Estas diferenças podem dever-se ao facto de que as amostras populacionais eram de etnias diferentes e no primeiro estudo havia indivíduos que tinham ingerido álcool e outros que estavam a tomar fármacos antituberculosos o que podem ter influenciado os resultados ⁽¹³³⁾.

11.1.3. CYP2B

O citocromo P450 2B6 é expresso, principalmente, no fígado onde se estima que a sua contribuição para o metabolismo hepático seja entre 1 a 10%.

Wyen *et al.* elaboraram um estudo com a finalidade de perceber se os polimorfismos no CYP2B6, nomeadamente, 516 G>T e 983 T>C, estavam associados com as concentrações plasmáticas de efavirenze e nevirapina. O estudo abrangeu 225 caucasianos e 146 negros entre os 21 e 82 anos. Todos os indivíduos estavam num regime terapêutico combinado há, pelo menos, três meses. Destes, 186 eram tratados com efavirenze e os restantes 185 com nevirapina. A genotipagem dos indivíduos foi feita através de PCR e os níveis plasmáticos de fármaco foram obtidos por HPLC. Os resultados indicaram que tanto as concentrações plasmáticas de efavirenze e de nevirapina são influenciadas pela presença destes dois polimorfismos. Indivíduos heterozigotas e homozigotas para as variantes apresentam maiores concentrações plasmáticas destes fármacos, provocadas por uma redução da atividade enzimática, quando comparados com os indivíduos *wild type*. Observaram, também, que o alelo C na posição 983 do CYP2B6 encontra-se ausente na população caucasiana ⁽¹³⁴⁾. Os

resultados deste estudo foram ao encontro do estudo conduzido por Mhandire *et al.*. No entanto, neste último compararam ainda a frequência alélica destes polimorfismos em diferentes populações. Os resultados demonstram que a etnia africana expressa com maior frequência estes polimorfismos em relação à etnia caucasiana e asiática ⁽¹²⁹⁾.

Rotger *et al.*, para além de avaliar o efeito do polimorfismo 516 G>T nas concentrações plasmáticas de efavirenze e de nevirapina avaliou, também, o impacto entre este polimorfismo com os efeitos tóxicos ao nível do sistema nervoso central em indivíduos tratados com efavirenze. Assim, foram incluídos no estudo 167 pacientes tratados com efavirenze e 59 pacientes tratados com nevirapina em terapêutica farmacológica há mais de um mês. A genotipagem foi feita por RFLP e as concentrações de fármaco obtidas por LC-MS. Os efeitos adversos do SNC foram avaliados através de questionários pelos indivíduos tratados com efavirenze. Os resultados do estudo demonstraram um aumento de concentrações plasmáticas de fármaco em indivíduos heterozigotas e homozigotas para a variante, à semelhança dos resultados obtidos nos estudos anteriores, e que estes genótipos são preditores de toxicidade ao nível do sistema nervoso central ⁽¹³⁵⁾. Cerca de 40% dos indivíduos portadores deste genótipo, considerados metabolizadores lentos, experienciaram efeitos adversos como insónias, tonturas e cefaleias na primeira semana de tratamento ^(123,136).

A presença de efeitos adversos ao nível do SNC pode levar à interrupção do tratamento e, neste sentido, o estudo ENCORE1 comparou a segurança e eficácia de 400 mg de efavirenze em comparação com a dose padrão de 600 mg, ambas combinadas com tenofovir e emtricitabina. Este estudo teve uma duração de 96 semanas e inclui indivíduos seropositivos com mais de 16 anos que ainda não haviam iniciado a terapêutica antirretroviral. Dos 636 candidatos elegíveis, 324 estavam a ser tratados com 400 mg de fármaco enquanto 312 estavam a ser tratados com a dose padrão. Os resultados do estudo demonstraram que 90% e 90,6% dos pacientes a receber 400 mg e 600 mg de efavirenze, respetivamente, apresentavam uma carga viral inferior a 200 cópias/mL. Tais resultados sugerem que esta redução na dose diária de efavirenze não compromete a eficácia do tratamento e reduz os efeitos adversos ao nível do SNC ⁽¹³⁷⁾.

11.1.4. CYP2C

O citocromo P450 2C compreende quatro enzimas sendo o CYP2C9 e o CYP2C19 os mais estudados no contexto da terapêutica do HIV ⁽¹³⁸⁾. Encontram-se expressas, principalmente, no fígado e os polimorfismos nesta enzima resultam numa perda de atividade da mesma ⁽¹³¹⁾.

A etravirina é um fármaco, maioritariamente, metabolizado pelo CYP3A. Contudo, o CYP2C9 e o 2C19, responsáveis pelo metabolismo de cerca de 10% e 2% dos fármacos, respetivamente, também apresentam um papel nesse processo ^(131,139). Lubomirov *et al.* desenvolveram um estudo com o intuito de identificar o impacto dos alelos CYP2C9*3 e CYP2C19*2 no metabolismo da etravirina. O estudo incluiu 148 indivíduos infetados pelo HIV de etnias caucasiana, africana e asiática. 51% dos indivíduos recebeu o regime terapêutico padrão de 200 mg duas vezes por dia, 37% receberam 400 mg uma vez por dia e os restantes indivíduos receberam doses alternadas que variavam de 50 a 800 mg uma ou duas vezes por dia. Os níveis de fármaco foram determinados por LC-MS e a genotipagem por PCR. Concluíram que indivíduos portadores do alelo CYP2C9*3 apresentavam uma redução na *clearance* de fármaco de 21%, quando comparados com indivíduos *wild type*, devido a uma perda de função da enzima. Resultados semelhantes foram observados para indivíduos portadores do alelo CYP2C19*2, em que se observou uma redução de 23% na *clearance* em comparação com o alelo de referência, provocada, também pela perda de função enzimática. Contudo, alguns dos indivíduos abrangidos pelo estudo encontravam-se em terapêutica farmacológica não só com fármacos antirretrovirais como também com outros fármacos pelo que há a necessidade de realizar estudos adicionais ⁽¹⁴⁰⁾.

11.1.5. CYP2D

O CYP2D6 é uma enzima altamente polimórfica e é responsável por metabolizar, aproximadamente, 30% dos fármacos ⁽¹³¹⁾.

Esta família exerce um papel importante no metabolismo da nevirapina e, nesse sentido, Heil *et al.* estudaram a influência do SNP 1846 G>A nas concentrações

plasmáticas. Neste estudo foram englobados 92 indivíduos seropositivos caucasianos, africo-americanos e hispânicos a receber 200 mg de nevirapina duas vezes por dia. Um dos aspetos tidos em conta foi o facto de nenhum dos indivíduos estava a tomar outros fármacos que pudessem interagir com a farmacocinética deste antirretroviral. As concentrações de fármaco foram obtidas por HPLC e a genotipagem por RFLP. Os autores do estudo observaram que houve um aumento das concentrações plasmáticas de 4,4% de nevirapina em indivíduos portados do SNP 1846 G>A, como consequência de uma diminuição da função enzimática. Contudo, concluíram que o resultado não era significativo. A deficiência nesta enzima é mais prevalente na população caucasiana, afetando cerca de 5 – 10% dos indivíduos, seguido da população africana com 0 – 5% e, por fim, a população asiática com 0 – 1% ⁽¹⁴¹⁾.

11.1.6. CYP3A

Os CYP3A4 e 3A5 são as enzimas do citocromo P450 mais abundantes no fígado e metabolizam, aproximadamente, 50% dos fármacos ⁽¹³¹⁾. Os inibidores da protease são, extensamente, metabolizados por estas enzimas e, portanto, vários polimorfismos nestes genes podem afetar a resposta terapêutica dos fármacos. Apesar da sua grande importância no metabolismo, poucos estudos existem acerca dos polimorfismos nestas enzimas ^(142,143).

O alelo CYP3A4*22 tem sido associado a uma redução da atividade e expressão da enzima. Olagunju *et al.* estudou a relação deste alelo com os mecanismos farmacocinéticos do lopinavir. Para tal, 375 indivíduos seropositivos num regime terapêutico de 400 mg de lopinavir/100 mg de ritonavir foram abrangidos no estudo. Nenhum destes indivíduos tomou algum fármaco indutor do CYP3A. As concentrações de fármaco no organismo foram obtidas por LC-MS e a genotipagem por PCR. O estudo demonstrou que indivíduos portadores do genótipo *22/*22, alelo mutante, apresentam maiores concentrações plasmáticas de lopinavir e, consequentemente, menor *clearance* quando comparados com indivíduos portadores do genótipo *1/*1, *wild type* ⁽¹⁴²⁾.

Vários estudos afirmaram que a presença dos alelos CYP3A5*3, *6 ou *7,

produzem proteína disfuncionais cuja atividade se encontra diminuída, enquanto o alelo *wild type*, CYP3A5*1, está associado a um aumento na expressão da enzima ⁽¹⁴⁴⁾.

Singkhram *et al.* avaliaram a influência do SNP 6986 A>G presente no alelo CYP3A5*3 com as concentrações plasmáticas de atazanavir/ritonavir. Um total de 490 indivíduos seropositivos de nacionalidade tailandesa foram incluídos no estudo. Estes receberam uma dose diária de fármaco de 200 mg/100 mg ou 300 mg/100 mg. As concentrações de fármaco foram obtidas por HPLC e a genotipagem feita pela técnica de PCR. Os autores do estudo verificaram que indivíduos portadores do genótipo GG apresentaram concentrações plasmáticas de fármaco superiores aos indivíduos portadores do genótipo AA ou AG, indicando uma diminuição no metabolismo de fármacos ⁽¹⁴⁵⁾.

O maraviroc é um dos fármacos metabolizados pelo CYP3A5 e, neste sentido, Lu *et al.* estudaram o efeito destes polimorfismos na farmacocinética do maraviroc. A amostra consistiu em 24 indivíduos que foram divididos em grupos tendo em conta o seu genótipo: *wild type* (*1/*1), heterozigotas (*1/*3, *1/*6 e *1/*7) e homozogitas para a variante (*3/*3, *3/*6, *6/*7 e *7/*7). Os indivíduos do estudo eram seronegativos e tinham idades compreendidas entre os 18 e 65 anos não apresentando qualquer patologia. Toda a medicação que pudesse interagir com o maraviroc foi interrompida 4 semanas antes do início do estudo sendo apenas retomada no final do mesmo. Os indivíduos receberam uma dose oral de 300 mg de fármaco cuja concentração foi determinada por LC-MS e a genotipagem obtida por PCR. Verificou-se que o grupo dos indivíduos *wild type* apresentavam menores concentrações plasmáticas e maior *clearance* quando comparadas com os restantes grupos, o que suporta a ideia de que a presença do alelo CYP3A5*1 aumenta a expressão da enzima ⁽¹⁴⁶⁾.

Deste modo, indivíduos *wild type* a receber fármacos metabolizados pelos CYP3A5 estão sob a presença de um tratamento ineficaz ⁽¹⁴⁶⁾. A etnia mais afetada é a africo-americana cujo alelo é encontrado em cerca de 45% desta população. Já 80 – 90% dos caucasianos não expressam a enzima devido à presença do alelo CYP3A5*3 ⁽¹⁴⁴⁾.

11.1.7. UGT1A

As enzimas da família UGT1A, maioritariamente expressas no trato gastrointestinal, têm como função a glucuronidação da bilirrubina e são responsáveis pela conjugação de alguns fármacos, eliminando-os do organismo. Deste modo, polimorfismos nesta enzima podem ter um grande impacto na farmacocinética dos fármacos após administração oral.

Tanto o dolutegravir como o raltegravir são substratos da enzima UGT1A1 e estudos demonstram que indivíduos homocigotas portadores do alelo UGT1A1*28 apresentam maiores concentrações plasmáticas de fármaco quando comparadas com o *wild type* e, conseqüentemente, menor *clearance* ^(123,147,148). Este polimorfismo é caracterizado pela presença de 7 repetições TA no promotor do gene em vez de apenas 6 (*wild type*), originando uma diminuição no processo de transcrição até 70% quando comparado com o *wild type*. Esta mutação faz com que haja um aumento de bilirrubina no sangue, conhecido por Síndrome de Gilbert, podendo levar a casos de icterícia. O genótipo UGT1A1*28 afeta, maioritariamente, a população caucasiana, enquanto o alelo UGT1A1*6, resultado da substituição de uma glicina por uma arginina na posição 71, afeta a população asiática com mais frequência havendo, também, uma diminuição da atividade enzimática em cerca de 30% ^(123,149).

O abacavir é, também, metabolizado pela UGT1A1; no entanto, não existem estudos que avaliem o impacto dos polimorfismos na UGT1A1 no metabolismo deste fármaco ⁽¹⁵⁰⁾.

11.1.8. UGT2B

Assim como a UGT1A também a UGT2B se encontra envolvida na glucuronidação de vários fármacos e é expressa, principalmente, no cérebro ⁽¹⁴⁷⁾.

Um estudo conduzido por Kwara *et al.* foi aplicado em pacientes africanos e teve como objetivo avaliar o impacto dos alelos UGT2B7*1C (735 A>G) e UGT2B7*2 (802 T>C) nos processos de farmacocinética da zidovudina. Um total de 27 indivíduos

seropositivos e com tuberculose foram incluídos no estudo sendo eles maiores de 18 anos. O regime terapêutico consistiu em 600 mg de efavirenze associado com 150 mg de lamivudina ou 300 mg de zidovudina duas vezes por dia ou a associação de 150 mg de lamivudina com 40 mg de estavudina (NITR não autorizado em Portugal) duas vezes por dia. Todos os indivíduos estavam sob uma terapêutica de sulfametoxazol + trimetoprim e rifampicina no decorrer deste estudo. As concentrações de fármaco foram obtidas por HPLC e a genotipagem dos indivíduos por PCR. Os alelos UGT2B7*1C e UGT2B7*2 foram genotipados nos indivíduos que receberam zidovudina e os resultados demonstraram que os portadores do alelo UGT2B7*1C apresentaram um aumento da *clearance* de zidovudina em cerca de 196% e, conseqüentemente, menor concentração plasmática quando comparados com os indivíduos *wild type*. Contudo, é necessário ter em conta que a presença de rifampicina é, também, responsável pelo aumento da *clearance* de zidovudina. Para além disso, tem sido demonstrado que o trimetoprim diminui a *clearance* do fármaco, o que pode ter minimizado o efeito real da rifampicina neste estudo. Já nos indivíduos portadores do alelo UGT2B7*2 não houve alteração significativa nas concentrações de fármaco ^(151,152).

11.2. Polimorfismos Associados aos Transportadores

Os transportadores membranares de influxo e efluxo desempenham um papel fundamental nos processos de absorção, distribuição e excreção dos fármacos e, em parte, explicam a diferença observada na variabilidade interindividual.

Os transportadores de efluxo que dependem da hidrólise de ATP são denominados de ATP *binding-cassette* (ABC) e, como o nome indica, transportam substâncias presentes no interior da célula para fora desta, contrariando o gradiente eletroquímico. Estes transportadores membranares encontram-se, maioritariamente, expressos no intestino, cérebro, fígado e rins, podendo ser encontrados nos pulmões, placenta e glândulas mamárias ⁽¹⁵³⁾.

Os transportadores de influxo fazem parte da família SLC (*Solute Carrier*) e catalisam o transporte do substrato utilizando um gradiente eletroquímico. Estes são expressos no fígado, rins e, em menor extensão, no músculo esquelético, pulmões, pele,

entre outros ⁽¹⁵³⁾.

Vários fatores influenciam a expressão dos transportadores nas membranas celulares. Estudos relatam que polimorfismos na região codificante destes genes resultam em mudanças funcionais e, posteriormente, influenciam a resposta ao fármaco. No entanto, mais estudos precisam de ser feitos sobre esta temática ⁽¹⁵⁴⁾.

11.2.1. ABCB

A subfamília ABCB é responsável pelo transporte membranar de, principalmente, agentes anticancerígenos, antibióticos, antivirais e agentes imunossupressores ⁽¹⁵⁵⁾. A glicoproteína P (P-gp), também denominada MDR1 (*Multidrug Resistance Protein*), é codificada pelo gene *ABCB1* e a sua sobreexpressão é o mecanismo mais comum de resistência a fármacos, uma vez que reduz as concentrações intracelulares de fármaco reduzindo a eficácia do tratamento. A variação genética ao nível deste gene é responsável por alterar o processo de *splicing* ⁽¹⁵⁶⁾.

Swart *et al.* estudaram a influência dos polimorfismos 1236 C>T, 2677 G>T/A e 4036 A>G no gene *ABCB1* na resposta terapêutica do efavirenze. Foram incluídos no estudo 282 indivíduos seropositivos sul africanos cuja terapêutica HAART incluía o fármaco efavirenze. Observaram que indivíduos com os genótipos 1236 C/T e T/T apresentavam maiores concentrações plasmáticas de fármaco; não observaram diferenças significativas entre os diferentes genótipos do polimorfismo 2677 G>T/A; e portadores dos genótipos 4036 A/G e G/G foram associados a uma diminuição das concentrações de efavirenze. Deste modo, apenas os polimorfismos nas posições 1236 e 4036 alteram a expressão da P-gp. No entanto, nem todos os estudos apresentaram os mesmos resultados, pelo que há um conflito quanto ao efeito destes polimorfismos na resposta terapêutica do efavirenze ⁽¹⁵⁶⁾.

Os inibidores da protease são, também, substratos da P-gp e vários estudos têm sido debatidos sobre a influência dos polimorfismos no *ABCB1*, nomeadamente, o SNP 3435 C>T, e a resposta terapêutica. Neste sentido, Nóvoa *et al.* conduziram um estudo com o propósito de avaliar o impacto deste polimorfismo nas concentrações plasmáticas de atazanavir. Assim, 74 indivíduos seropositivos receberam uma dose de 400 mg de

atazanavir duas vezes por dia em conjunto com dois N(t)ITRs. Os autores do estudo observaram que portadores dos genótipos CT e TT apresentavam menores concentrações intracelulares de fármaco quando comparados com o *wild type*. Tal resultado sugere que a atividade da P-gp se encontra aumentada nestes indivíduos. Outro resultado do estudo sugere que os indivíduos *wild type*, por apresentarem maiores concentrações de atazanavir, apresentam níveis de bilirrubina aumentada ⁽¹⁵⁷⁾. No entanto, outros estudos que também avaliam o impacto deste polimorfismo nos processos farmacocinéticos não obtêm resultados homogêneos. Assim, há quem afirme que a presença deste polimorfismo não afeta a resposta terapêutica dos antirretrovirais ⁽¹⁴⁵⁾.

O efeito deste polimorfismo é algo controverso o que divide a comunidade científica. Outros estudos sugeriram que a presença deste polimorfismo não afeta a resposta terapêutica dos antirretrovirais. O impacto deste polimorfismo torna-se complexo de comprovar na classe dos inibidores da protease, já que são administrados com o ritonavir, um potenciador farmacocinético. Este, ao inibir fortemente o CYP3A4 aumenta a biodisponibilidade dos fármacos metabolizados por esta enzima o que faz com que haja uma elevada heterogenicidade nos regimes terapêuticos ⁽¹⁵⁸⁾.

11.2.2. ABCC

Assim como a subfamília B dos *ATP-binding cassette*, também a ABCC é responsável pelo transporte membranar de xenobióticos. Apresenta também um papel na regulação da homeostasia e interfere nos processos de envelhecimento das células do timo e medula óssea. É constituída por vários transportadores membranares, dos quais se destacam as proteínas MRP1 – 5 (*Multidrug Resistance-associated Proteins*) no transporte de fármacos antirretrovirais. Estas proteínas são codificadas pelos genes *ABCC1 – 5*, respetivamente, e encontram-se expressas, maioritariamente, no fígado, rins e intestino ^(155,159).

Izzedine *et al.* avaliou a associação entre polimorfismos no gene *ABCC2* em indivíduos a fazer tratamento com tenofovir, com e sem tubulopatias. A amostra consistiu em 30 indivíduos seropositivos que foram divididos em dois grupos distintos:

17 indivíduos não apresentavam a função renal alterada servindo como um grupo de controlo; os restantes 13 indivíduos apresentavam tubulopatia renal e faziam parte do segundo grupo. O grupo de controlo era tratado com uma dose de tenofovir de 300 mg – 600 mg por dia enquanto o outro grupo recebeu apenas 300 mg de fármaco por dia. Os polimorfismos estudados foram os SNPs 1249 G>A, 3563 T>A e 4544 G>A. Os resultados demonstraram que o alelo A do SNP 1249 G>A se encontrava com mais frequência nos indivíduos com tubulopatias o que permite explicar os efeitos nefrotóxicos que este fármaco pode originar. Para além disso, observaram que os polimorfismos 3563 T>A e 4544 G>A poderiam estar associados a um efeito protetor, visto que estes não foram encontrados nos indivíduos com função renal alterada ⁽¹⁶⁰⁾.

Kiser *et al.* pretendeu determinar as concentrações intracelulares de tenofovir e relacioná-las com polimorfismos presentes nos transportadores de fármacos, nomeadamente, nos genes *ABCC2* e *ABCC4* em 30 indivíduos seropositivos. Os resultados demonstraram que não existe qualquer relação entre a concentração de tenofovir com o SNP 1249 G>A no gene *ABCC2*. No entanto, encontraram evidências de que o alelo G do SNP 3463 A>G, no gene *ABCC4*, é responsável pelo aumento de tenofovir intracelular em cerca de 35% quando comparado com os indivíduos *wild type*. Assim, estes indivíduos apresentam risco aumentado de desenvolver efeitos nefrotóxicos uma vez que há uma maior acumulação de fármaco no organismo ⁽¹⁶¹⁾.

Anderson *et al.* demonstraram que os polimorfismos no gene *ABCC4* também estão envolvidos na resposta terapêutica da lamivudina e da zidovudina. A amostra consistiu em 33 indivíduos seropositivos adultos que foram genotipados para os SNPs 3724 G>A e 4131 T>G do gene. Os resultados demonstraram que os indivíduos heterozigotas e homozigotas para a variante de qualquer um destes polimorfismos apresentaram maiores concentrações de fármaco no organismo sugerindo uma maior acumulação ⁽¹⁶²⁾.

11.2.3. ABCG

O gene *ABCG2* codifica a proteína BCRP (*Breast Cancer Resistance Protein*), também um transportador de efluxo. Esta é expressa na placenta, fígado, cérebro,

intestino e glândulas mamárias. As proteínas transportadoras codificadas por este gene podem afetar a absorção e a eliminação de alguns tipos de fármacos. Para além disso, a BCRP é uma proteína conhecida por transportar vários fármacos anticancerígenos (153,163).

Estudos *in vitro* afirmaram que a lamivudina e zidovudina são substratos desta proteína, e neste sentido, alguns polimorfismos, nomeadamente, os SNPs 34 G>A, 376 C>T e 421 C>A no gene *ABCG2* foram estudados. Estes polimorfismos estão associados a uma menor expressão da proteína e produção de proteínas disfuncionais, resultando numa diminuição no transporte transmembranar de fármacos (162,163).

Anderson *et al.* avaliaram também o impacto dos polimorfismos 34 G>A e 421 C>A com as concentrações de zidovudina e lamivudina. 33 indivíduos seropositivos adultos foram incluídos no estudo. Os resultados deste estudo demonstraram que nenhuma destas variantes alterou a concentração destes fármacos neste organismo (162).

Kim *et al.* avaliaram também o efeito das variantes 34 G>A, 376 C>T e 421 C>A no gene *ABCG2* com as concentrações de lamivudina num estudo que envolveu uma amostra de 183 indivíduos coreanos livres de qualquer patologia. Estes receberam uma dose diária de 100 mg de fármaco. As concentrações de fármaco foram obtidas por HPLC e a genotipagem por PCR. Os resultados do estudo vão em encontro do estudo anterior em que, para as três variantes estudadas não se observaram alterações significativas nas concentrações de lamivudina apesar de terem verificado que este fármaco é, de facto, um substrato da proteína BCRP. Alguns fatores podem explicar os resultados observados, nomeadamente, a complexidade do transporte da lamivudina e da zidovudina. Deste modo, é possível que a contribuição destes polimorfismos esteja “ocultado” por outras proteínas e mecanismos envolvidos nos processos farmacocinéticos destes fármacos (163).

11.2.4. SLC22A

O gene *SLC22A6* codifica para a proteínas OAT1 (*Organic Anion Transporter*). Estas proteínas encontram-se, principalmente, nas membranas do túbulo proximal, estando envolvidas no processo de influxo de alguns fármacos (164).

A proteína OAT1 parece apresentar um papel importante na nefrotoxicidade induzida por N(t)ITRs. Deste modo, alguns estudos foram desenvolvidos com o objetivo de perceber se existe uma relação entre os polimorfismos presentes neste gene e as concentrações de fármaco no organismo ⁽¹⁶⁵⁾.

Kiser *et al.*, estudou o impacto do SNP 453 G>A no gene *SLC22A6* com as concentrações intracelulares de tenofovir. A amostra consistiu em 30 indivíduos seropositivos e os resultados afirmaram que não se observaram diferenças nas concentrações de tenofovir e a presença deste polimorfismo em indivíduos *wild type* ou portadores da variante ⁽¹⁶¹⁾.

Bleasby *et al.*, conduziram um outro estudo com o intuito de identificar variantes genéticas no gene *SLC22A6* e investigaram os potenciais efeitos destas variações na atividade dos transportadores pelo gene codificados. Assim, a amostra consistiu em 92 indivíduos de diferentes etnias: africana, asiática e caucasiana. A genotipagem dos indivíduos foi obtida por PCR e os resultados demonstraram que indivíduos portadores do SNP 728 G>A apresentaram um aumento na afinidade deste transportador para alguns fármacos antirretrovirais, nomeadamente, o tenofovir. Em contraste, não se observou qualquer alteração em indivíduos portadores do SNP 1575 A>T. Para além disso, os autores do estudo verificaram que estes dois SNPs apenas se encontravam presentes nos indivíduos de etnia africana ⁽¹⁶⁵⁾.

11.2.6. SLCO1A

A proteína OATP1A2 pertence à família OATP (*Organic Anion Transporting Polypeptide*) e é codificada pelo gene *SLCO1A2*. Encontra-se expressa no fígado, rins, intestino, placenta e cérebro interferindo no transporte intracelular de vários fármacos ⁽¹⁶⁶⁾.

Os inibidores da protease são os principais substratos do transportador OATP1A2 e Shallcross *et al.*, estudaram os polimorfismos 38 T>C e 516 A>C de modo a avaliar a influência dos mesmos na resposta terapêutica ao fármaco lopinavir. A amostra abrangeu 400 indivíduos seropositivos em terapia antirretroviral com lopinavir. Nenhum outro fármaco foi administrado em concomitância. Os resultados do estudo demonstram

que os indivíduos portadores destes polimorfismos não apresentaram diferenças nas concentrações plasmáticas de fármaco quando comparados com indivíduos *wild type* ⁽¹⁶⁷⁾. Este resultado foi ao encontro de um outro estudo conduzido por Hartkoorn *et al.* ⁽¹⁶⁸⁾.

11.2.7. SLCO1B

À semelhança da proteína OATP1A2, também as proteínas OATP1B1 e 1B3 pertencem à família OATP sendo codificadas pelo gene *SLCO1B1* e *SLCO1B3*, respetivamente. São responsáveis pelo influxo de substratos, principalmente, aniônicos e interferem no processo de metabolismo hepático de várias classes de fármacos incluindo os inibidores de protease. Estas proteínas encontram-se, maioritariamente, expressas no fígado ^(145,168).

Para avaliar a influência do polimorfismo 521 T>C no gene *SLCO1B1* e as concentrações de atazanavir/ritonavir Singkham *et al.*, conduziram um estudo que incluiu 490 indivíduos seropositivos de nacionalidade tailandesa. Estes receberam uma dose diária de fármaco de 200 mg/100 mg ou 300 mg/100 mg de atazanavir/ritonavir. As concentrações de fármaco foram obtidas por HPLC e a genotipagem feita pela técnica de PCR. Deste modo, os autores do estudo observaram que indivíduos portadores dos génotipos TC e CC apresentavam maiores concentrações plasmáticas de atazanavir e de ritonavir quando comparados com indivíduos *wild type* ⁽¹⁴⁵⁾. Estes resultados são suportados por um outro estudo desenvolvido por D'Avolio *et al.* que abrangeu apenas 35 indivíduos seropositivos a receber 300 mg de atazanavir em associação com 100 mg de ritonavir ⁽¹⁶⁹⁾.

Também o fármaco maraviroc foi identificado como substrato da proteína de transporte OATP1B1 e estudos confirmam um aumento nas concentrações de fármaco em indivíduos portadores do polimorfismo 521 T>C. Siccardi *et al.*, avaliaram a presença desse polimorfismo relacionando-a com as concentrações plasmáticas de maraviroc. Um total de 59 indivíduos tratados com maraviroc foram incluídos neste estudo. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com a dose de maraviroc que estavam a receber: 150 mg, 300 mg ou 600 mg duas vezes por dia. As concentrações de

fármaco foram obtidas por LC-MS e a genotipagem por PCR. Os resultados do estudo afirmam que pacientes heterozigotas e homozigotas para a variante apresentam maiores concentrações plasmáticas de maraviroc independentemente da dose que estava a fazer. Tal resultado está de acordo com os estudos referidos anteriormente, indicando uma menor atividade do transportador OATP1B1 ⁽¹⁷⁰⁾.

O lopinavir é substrato dos transportadores OATP1B1 e 1B3. Deste modo, Hartkoorn *et al.*, estudaram o efeito do polimorfismo 521 T>C no gene *SLCO1B1* e do polimorfismo 334 T>G no gene *SLCO1B3*. Foram incluídos no estudo 349 pacientes em terapêutica com 400 mg de lopinavir em associação com 100 mg de ritonavir. Em relação ao polimorfismo no gene *SLCO1B1* os resultados confirmam os resultados dos estudos anteriores. No que diz respeito ao *SLCO1B3* não observaram qualquer associação entre a presença deste polimorfismo com as concentrações plasmáticas de fármaco ⁽¹⁶⁸⁾.

11.3. Polimorfismos Associados aos Recetores Nucleares

11.3.1. PXR

O PXR (*Pregnane X Receptor*) é um recetor nuclear expresso no fígado e intestino e, quando ativado, seja por moléculas endógenas ou exógenas, tem como função regular a atividade de enzimas e transportadores ⁽¹⁷¹⁾.

Foi descoberto que a expressão dos genes *CYP3A4* e *ABCB1* é regulada pelo recetor de pregnanos (PXR), codificado pelo gene *NR1I2*, pelo que vários autores sugerem que a resposta aos fármacos metabolizados por esta enzima possa ter origem em polimorfismos que afetam o PXR ^(145,172). Deste modo, qualquer variação genética neste recetor pode ter como consequência uma resposta terapêutica alterada.

D'Avolio *et al.*, estudaram a influência do polimorfismo 44477 A>G com as concentrações plasmáticas de atazanavir/ritonavir. Os autores estudaram 35 indivíduos seropositivos a receber 300 mg de atazanavir em associação com 100 mg de ritonavir. Os resultados demonstraram que as concentrações intracelulares de ritonavir se encontravam aumentadas nos indivíduos portadores dos genótipos AG ou GG ⁽¹⁶⁹⁾.

Schipani *et al.*, desenvolveram um estudo em que quantificaram o impacto do

polimorfismo 63396 C>T na *clearance* do atazanavir através de uma análise farmacocinética. Para esse efeito, 182 pacientes seropositivos a receber uma dose diária de 400 mg de atazanavir foram incluídos no estudo. A técnica de HPLC foi utilizada para obter as concentrações plasmáticas de fármaco no organismo e o PCR para proceder à genotipagem dos indivíduos. Os resultados demonstram que nos indivíduos homocigotas para a variante observou-se um aumento de cerca de 17% da *clearance* do fármaco e que nos heterocigotas a alteração observada não alterou significativamente a *clearance* ⁽¹⁷²⁾. Estes resultados foram confirmados por um estudo desenvolvido por Siccardi *et al.* ⁽¹⁷³⁾.

Sendo o PXR um agente regulador da atividade do *CYP3A4* e *ABCB1*, estes polimorfismos presentes no gene *NR1I2* afetam a atividade das enzimas e dos transportadores. Deste modo, um aumento na *clearance* traduz-se numa ineficácia terapêutica.

11.3.2. CAR

O CAR (*Constitutive Androstane Receptor*) é, à semelhança do PXR, um recetor nuclear responsável por regular a expressão de muitas enzimas envolvidas no processo de metabolismo e transporte de fármacos. Este é codificado pelo gene *NR1I3* e o *CYP2B6* é um dos genes regulados pelo CAR ⁽¹³²⁾.

Um estudo realizado por Cortes *et al.*, pretendeu explorar o efeito do SNP 540 C>T no *NR1I3* em indivíduos seropositivos tratados com efavirenze. Um total de 208 indivíduos chilenos a receber uma dose de 600 mg de fármaco diariamente foram incluídos no estudo. Os resultados demonstram que este polimorfismo está associado a uma diminuição nas concentrações de efavirenze em portadores do alelo variante. Tal resultado é justificado pelo facto de que o CAR regula a expressão do *CYP2B6* e, neste caso em específico, o *CYP2B6* encontra-se aumentado pelo que há um aumento no metabolismo do fármaco diminuindo, assim, as suas concentrações no organismo ⁽¹⁷⁴⁾.

Com base no estudo anterior Wyen *et al.*, relacionaram a presença do SNP 540 C>T com a descontinuação da terapêutica em indivíduos a receber o mesmo fármaco. Deste modo, 373 pacientes a tomar efavirenze incluído num regime terapêutico HAART

foram abrangidos pelo estudo. Durante o período do estudo, 131 indivíduos descontinuaram o tratamento nos primeiros 3 meses. As razões pela qual os pacientes descontinuaram a toma do fármaco passaram pelo aparecimento de efeitos adversos ao nível do SNC, aumento dos níveis das enzimas hepáticas ou outro tipo de toxicidade. Os autores do estudo observaram uma maior taxa de descontinuação em indivíduos portadores do genótipo CC quando comparado com indivíduos portadores do genótipo CT ou TT ⁽¹⁷⁵⁾. Ou seja, indivíduos *wild type* tendem a descontinuar o tratamento uma vez que não está a ocorrer indução do CYP2B6 por parte do CAR pelo que o metabolismo do fármaco é mais lento podendo o mesmo ficar acumulado no organismo. Deste modo, podem observar-se vários efeitos adversos que levam à interrupção do tratamento.

12. Hipersensibilidade Associada aos Fármacos

As reações de hipersensibilidade associadas à toma de fármacos são uma das razões que levam à ineficácia dos tratamentos e podem estar associadas a polimorfismos genéticos.

O complexo HLA (*Human Leukocyte Antigen*) é um conjunto de proteínas com um papel bastante importante no sistema imunitário. Um dos genes mais polimórficos e que possui maior relevância clínica no que diz respeito a reações de hipersensibilidade causadas por antirretrovirais é o gene *HLA-B* ⁽¹⁷⁶⁾.

Cerca de 5 – 8% da população tratada com abacavir desenvolve reações de hipersensibilidade ao fármaco durante as primeiras 4 a 6 semanas de tratamento. Estas reações são caracterizadas por sintomas como febre, dermatite, náuseas, vômitos, entre outros. Deste modo, vários estudos confirmaram uma forte associação entre reações de hipersensibilidade em indivíduos a receber abacavir com o alelo HLA-B*5701. Este alelo encontra-se presente em 0,5% da população negra, 1% nos hispânicos, 2% nos asiáticos e 4% nos caucasianos ^(177,178). Sendo este um dos casos mais estudados na área farmacogenómica no que diz respeito à TAR, é recomendado proceder ao teste para deteção da presença do alelo HLA-B*5701 em qualquer doente infetado pelo HIV

independente da sua origem étnica antes de iniciar a terapêutica com abacavir ⁽⁷⁹⁾.

O uso de nevirapina está relacionado com reações de hipersensibilidade em cerca de 5 – 20% dos indivíduos tratados com este fármaco nas primeiras 6 semanas. O HLA-Cw8 tem sido apontado como sendo responsável por esses eventos em populações da Sardenha e do Japão. Os sintomas podem caracterizar-se por hepatotoxicidade, febre, dermatite e, ocasionalmente, a morte ⁽¹²³⁾. No entanto, outros estudos sugerem que o alelo HLA DRB1*0101 é o responsável pelas reações que os indivíduos experienciam ⁽¹⁷⁹⁾.

13. Medicina Personalizada

Atualmente, os fármacos são prescritos segundo a premissa de que a mesma dose serve toda a população, atendendo apenas a fatores como a idade, género, peso, presença de outras comorbilidades, entre outros. Deste modo, um determinado fármaco pode proporcionar benefícios num indivíduo e noutro causar eventos tóxicos resultando na morte do mesmo. Estas diferenças na resposta aos fármacos podem ser explicadas pela variabilidade genética observada entre indivíduos de etnias diferentes ou, até mesmo, da mesma etnia ^(112,117).

A medicina personalizada visa, então, um tratamento direcionado para cada doente com base no seu genoma. A farmacogenómica permitirá aos médicos ter a capacidade de analisar o perfil genético do doente e prescrever o fármaco que melhor se adequa à situação em causa; a indústria farmacêutica terá maior facilidade em descobrir potenciais terapias; o processo de AIM será facilitado uma vez que os ensaios clínicos serão direcionados para grupos populacionais específicos, proporcionando maior taxa de sucesso; e o custo e o risco associados aos ensaios clínicos serão diminuídos. No entanto, também existem desvantagens: a complexidade do genoma humano dificulta a descoberta de polimorfismos; a expressão génica varia ao longo do tempo e podem surgir mutações relacionadas com os estilos de vida do indivíduo que alteram a resposta aos fármacos ^(113,117).

De facto, os estudos de genotipagem contribuem para um aumento na segurança e

eficácia aquando da toma dos fármacos e redução dos efeitos adversos a eles associados. Contudo, são poucos os testes de genotipagem aplicados na prática clínica por serem técnicas dispendiosas. Para além disso, mais estudos devem ser feitos envolvendo outras etnias ⁽¹¹³⁾.

A questão que se coloca é se a indústria farmacêutica estará disposta a abdicar do modelo “a mesma dose serve toda a população” em detrimento de um modelo que serve apenas uma população com determinadas características ⁽¹¹⁷⁾.

14. Cura

Foi descoberto um alelo no recetor de quimiocina CCR5 que confere proteção contra o HIV-1. Trata-se de uma deleção de 32 nucleótidos que origina uma mudança no quadro de leitura e a introdução de um codão *stop* prematuro. O resultado é uma proteína disfuncional que impede a entrada do vírus na célula hospedeira. Deste modo, indivíduos homozigotas para a variante apresentam uma elevada proteção contra o HIV-1 ⁽¹⁷⁹⁾. Este alelo é raro na população, estando presente com maior frequência em indivíduos europeus nativos dos países nórdicos. Indivíduos heterozigotas estão suscetíveis à infeção por HIV-1, no entanto, apresentam um atraso de 2 a 4 anos no que diz respeito à progressão da doença ⁽¹⁸⁰⁾.

Até agora, foram reportados dois casos de sucesso na procura da cura do HIV mantendo acesa a esperança de que um dia esta doença tenha um final feliz. Em 2006, um indivíduo seropositivo com supressão virológica por mais de 10 anos induzida por fármacos antirretrovirais foi diagnosticado com leucemia mieloide aguda não associada à infeção pelo vírus nem ao tratamento. Este recebeu um transplante de medula de um dador que apresentava homozigotia no gene codificante do correceptor CCR5. Após descontinuação da TAR não foram detetados nem RNA nem DNA virais no sangue do indivíduo, que mais tarde ficou conhecido por “Paciente de Berlim” ⁽¹⁸¹⁾. Mais recentemente, o “Paciente de Londres”, também submetido a um transplante de medula óssea de um dador homozigota portador da deleção no gene do CCR5, encontra-se em remissão do HIV ⁽¹⁸⁰⁾. No entanto, os riscos associados a este procedimento cirúrgico

são bastante elevados e, para além disso, se o indivíduo que receba o transplante de medula apresentar vírus com tropismo para os corretores CXCR4 pode observar-se um novo aumento nos níveis de viremia ⁽¹⁸¹⁾. Apesar dos riscos inerentes a este procedimento esta é a única técnica conhecida até aos dias de hoje que conseguiu eliminar o vírus de indivíduos seropositivos.

15. Conclusão

Mais de três décadas se passaram desde que a SIDA foi considerada como doença e, até aos dias de hoje, investigadores continuam na luta para que seja descoberta a sua cura. A comunidade científica encontra-se cada vez mais perto de alcançar essa meta, sobretudo após terem sido reportados dois casos de sucesso em doentes seropositivos que se encontram, atualmente, em remissão vírica. No entanto, as técnicas utilizadas são bastante evasivas e é a terapêutica farmacológica que mais tem contribuindo para retardar a progressão da doença.

A variabilidade interindividual pode ser considerada como uma barreira no tratamento do HIV, uma vez que nem todos os indivíduos respondem da mesma forma à terapêutica. Sendo os polimorfismos genéticos uma fonte de variabilidade nas proteínas que codificam, torna-se importante o desenvolvimento de estudos genotípicos de modo a perceber de que forma os processos farmacocinéticos e farmacodinâmicos são afetados.

De facto, os estudos genotípicos irão influenciar a decisão do médico e farão com que as indústrias farmacêuticas desenvolvam novos potenciais terapêuticos com base nas características genómicas de um grupo populacional específico. No entanto, apenas alguns estudos foram amplamente replicados ao ponto de serem aplicados na prática clínica. É o caso do abacavir, cujas reações de hipersensibilidade estão fortemente relacionadas com indivíduos portadores do alelo HLA-B*5701; e indivíduos portadores do alelo UGT1A1*28 em terapêutica com atazanavir que apresentam níveis de bilirrubina no sangue aumentados. Deste modo, os indivíduos devem proceder a um teste de genotipagem antes de iniciarem a terapia com qualquer um destes fármacos.

Com o recurso aos testes de genotipagem, muitos dos efeitos adversos hoje conhecidos podem ser evitados se soubermos *a priori* como o indivíduo reage a determinado fármaco. No entanto, e como é possível reparar ao longo da monografia, mais estudos envolvendo diferentes enzimas devem ser efetuados para que seja possível alcançar a metodologia de uma medicina personalizada. Para além disso, estudos adicionais devem ser replicados nas diferentes etnias existentes uma vez que este é um grande fator responsável pelas diferenças interindividuais observadas.

16. Bibliografia

1. About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
2. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS [Internet]. 2020 [cited 2020 May 7]. Available from: <https://www.unaids.org/en>
3. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção VIH e SIDA em Portugal - 2019. 2019. 106 p.
4. United Nations Programme on HIV/AIDS. UNAIDS Data 2019. 2019.
5. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006;**368**(9534):489–504.
6. Saini R, Saini S, Sugandha RS. Pharmacogenetics: The future medicine. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;**1**(4):423–4.
7. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017;**18**(1):85–98.
8. Etienne L, Delaporte E, Peeters M. Origin and Emergence of HIV/AIDS. First Edit. *Genetics and Evolution of Infectious Diseases*. Elsevier Inc.; 2011. 689–710 p.
9. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;**1**(1):1–22.
10. Visseaux B, Damond F, Matheron S, Descamps D, Charpentier C. Hiv-2 molecular epidemiology. *Infect Genet Evol*. 2016;**46**:233–40.
11. Sharp PM, Hahn BH. The evolution of HIV-1 and the origin of AIDS. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2010;**365**(1552):2487–94.
12. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med*. 2012;**18**(3):182–92.
13. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) [Internet]. [cited 2020

- Mar 30]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
14. Carter JB, Saunders VA. *Virology Principles and Applications*. 3rd ed. John Wiley & Sons, Ltd; 2007.
 15. Seitz R. Human Immunodeficiency Virus (HIV). *Transfus Med Hemotherapy*. 2016;**43**(3):203–22.
 16. Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Pornillos O. Assembly and Architecture of HIV. In: Rossmann MG, Rao VB, editors. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2012. p. 1–687.
 17. Watts JM, Dang KK, Gorelick RJ, Leonard CW, Bess JW, Swanstrom R, et al. Architecture and secondary structure of an entire HIV-1 RNA genome. *Nature*. 2009;**460**(7256):711–6.
 18. Berthet-Colominas C. Head-to-tail dimers and interdomain flexibility revealed by the crystal structure of HIV-1 capsid protein (p24) complexed with a monoclonal antibody Fab. *EMBO J*. 1999;**18**(5):1124–36.
 19. Sierra S, Kupfer B, Kaiser R. Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol*. 2005;**34**(4):233–44.
 20. Costin JM. Cytopathic mechanisms of HIV-1. *Virol J*. 2007;**4**:1–22.
 21. Coffin J, Swanstrom R. HIV pathogenesis: Dynamics and genetics of viral populations and infected cells. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;**3**(1).
 22. Swanstrom R, Coffin J. HIV-1 Pathogenesis : The Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;
 23. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;**384**(9939):258–71.
 24. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell binding and entry. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;**2**(8).
 25. Coffin JM, Hughes SH, Varmus HE. *Transcription - Retroviruses - NCBI Bookshelf* [Internet]. [cited 2020 Apr 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19441/>

26. Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV 1. *J Mol Biol.* 1999 Jan;**285**(1):1–32.
27. Ganser-Pornillos BK, Yeager M, Sundquist WI. The structural biology of HIV assembly. *Curr Opin Struct Biol.* 2008;**18**(2):203–17.
28. HIV Transmission | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/transmission.html>
29. About HIV/AIDS | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/whatishiv.html>
30. Arif MS, Hunter J, Léda AR, Zukurov JPL, Samer S, Camargo M, et al. Pace of Coreceptor Tropism Switch in HIV-1-Infected Individuals after Recent Infection. *J Virol.* 2017;**91**(19):1–21.
31. Zhou Y, Shen L, Yang H-C, Siliciano RF. Preferential Cytolysis of Peripheral Memory CD4+ T Cells by In Vitro X4-Tropic Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection before the Completion of Reverse Transcription. *J Virol.* 2008;**82**(18):9154–63.
32. Price SJ and T. How HIV Changes Its Tropism: Evolution and Adaptation? *Curr Opin Struct Biol* [Internet]. 2008;**23**(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
33. Coetzer M, Nedellec R, Salkowitz J, McLaughlin S, Liu Y, Heath L, et al. Evolution of CCR5 Use before and during Coreceptor Switching. *J Virol.* 2008;**82**(23):11758–66.
34. Ataher Q, Portsmouth S, Napolitano LA, Eng S, Greenacre A, Kambugu A, et al. The epidemiology and clinical correlates of HIV-1 co-receptor tropism in non-subtype B infections from India, Uganda and South Africa. *J Int AIDS Soc* [Internet]. 2012;**15**(1):2. Available from: <http://www.jiasociety.org/content/15/1/2>
35. Clapham PR, McKnight Á. HIV-1 receptors and cell tropism. *Br Med Bull.* 2001;**58**:43–59.
36. Gorry PR, Churchill M, Crowe SM, Cunningham AL, Gabuzda D. Pathogenesis of Macrophage Tropic HIV-1. *Curr HIV Res.* 2005;**3**:53–60.

37. Siliciano RF, Greene WC. HIV latency. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011;**1**(1):1–19.
38. Lakhani CM. Understanding HIV Latency: The Road to an HIV Cure. *Annu Rev Med*. 2015;**66**(3):407–21.
39. Sadowski I, Hashemi FB. Strategies to eradicate HIV from infected patients: elimination of latent provirus reservoirs. *Cell Mol Life Sci*. 2019;**76**(18):3583–600.
40. Seeley R, Stephens T, Tate P. *Anatomia e Fisiologia*. McGraw-Hill Companies; 2003.
41. 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.
42. Faure M, Roubardin-Combe C. Innate Immunity Modulation in Virus Entry. *Curr Opin Virol*. 2011;**1**(1):6–12.
43. Carrington M, Alter G. Innate immune control of HIV. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;**2**(7).
44. Loreto S, Azevedo-Pereira JM. A Infecção por HIV – Importância das Fases Iniciais e do Diagnóstico Precoce. *Acta Farm Port*. 2012;**1**(2):5–17.
45. Overbaugh J, Morris L. The antibody response against HIV-1. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;**2**(1):1–18.
46. VIH/Sida 2013 [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/diagnostico21/teste1.aspx>
47. HIV Testing in Nonclinical Settings | HIV Testing | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/testing/nonclinical/index.html>
48. Norma da Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Rastreio Laboratorial da Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) [Internet]. 2011 [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0582011-de-28122011-jpg.aspx>

49. HIV Testing | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/testing/index.html>
50. World Health Organization. Consolidated Guidelines on Hiv Testing Services [Internet]. 2019. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/179870/9789241508926_eng.pdf?sequence=1 LB - 0ojl
51. Rastreio e diagnóstico da SIDA | SNS24 [Internet]. [cited 2020 May 22]. Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/rastreio-e-diagnostico-da-sida/#sec-2>
52. World Health Organization. Clinical Guidelines: HIV Diagnosis. In: Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection. 2015. p. 1689–99.
53. Diniz A, Canhões R, Taveira N. Profilaxia de Pré-Exposição da Infecção por VIH. *Rev Port Farmacoter*. 2015;7(2):91–109.
54. Prevention | HIV Basics | HIV/AIDS | CDC [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.cdc.gov/hiv/basics/prevention.html#is-abstinence-effective>
55. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: Epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet*. 2014;384(9939):258–71.
56. Infarmed. Relatório Público de Avaliação Prévia do Medicamento Truvada (PrEP) em Meio Hospitalar. 2018;1–5.
57. Regulatory Status of TDF/FTC for PrEP | AVAC [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.avac.org/infographic/regulatory-status-tdfftc-prep>
58. How effective is post-exposure prophylaxis (PEP)? | aidsmap [Internet]. [cited 2020 May 25]. Available from: <https://www.aidsmap.com/about-hiv/how-effective-post-exposure-prophylaxis-pep>
59. Watkins DI, Burton DR, Kallas EG, Moore JP, Koff WC. Nonhuman Primate Models and the Failure of the Merck HIV-1 Vaccine in Humans. *Nat Med*. 2013;14(6):617–21.

60. Barouch DH. A Step Forward for HIV Vaccines. *Lancet*. 2018;**5**(7).
61. Johnston MI, Fauci AS. An HIV Vaccine - Challenges and Prospects. *N Engl J Med*. 2008;**359**(9):888–90.
62. AVAC. Understanding the Results of the AIDSVAX Trial [Internet]. 2003. Available from: https://www.avac.org/sites/default/files/resource-files/understanding_aidsvox.pdf
63. Broder S. The Development of Antiretroviral Therapy and its Impact on the HIV/AIDS Pandemic. *Antivir Res*. 2011;**85**(1):1–38.
64. Arts EJ, Hazuda DJ. HIV-1 antiretroviral drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;**2**(4).
65. INFARMED. Pesquisa de Medicamentos - INFOMED [Internet]. [cited 2020 Jun 15]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
66. INFARMED. Prontuário Terapêutico. 2013.
67. Prontuário Terapêutico online [Internet]. [cited 2020 Jun 7]. Available from: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
68. Agency European Medicines. Fuzeon [Internet]. 2008 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fuzeon>
69. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral therapy and preventing HIV infection. What's new. WHO Guidel [Internet]. 2015;(2):20. Available from: www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html
70. Direcção-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 Direcção-Geral da Saúde [Internet]. 2017;(029/2017):1–23. Available from: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i018596.pdf>
71. Bruton L. L, Lazo S. J, Parker L. K. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. Lazo S. J, Parker L. K, editors. McGraw-Hill Companies; 2005.
72. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of

- antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol.* 2014;**12**(11):772–80.
73. European Medicines Agency. Celsentri, INN-Maraviroc. Resumo das Características do Medicamento. 2009.
 74. Ministério da Saúde, Infarmed. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar - DCI - Maraviroc. 2009;
 75. Holec AD, Mandal S, Prathipati PK, Destache CJ. Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics. *Curr HIV Res.* 2017;**15**(6):411–21.
 76. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Epivir. 2009.
 77. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Emtriva. 2009.
 78. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Viread. 2009.
 79. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Ziagen. 2009.
 80. Retrovir - zidovudina [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 81. Retrovir IV - zidovudina [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
 82. Sluis-Cremer N, Tachedjian G. Mechanisms of inhibition of HIV replication by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Virus Res.* 2008;**134**:147–56.
 83. De Clercq E. The nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, and protease inhibitors in the treatment of HIV infections (AIDS). 1st ed. Vol. **67**, *Advances in Pharmacology*. 2013. 317–358 p.
 84. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Stocrin. 2009.
 85. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento

- Pifeltro. 2019.
86. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Edurant. 2011.
 87. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Intelence. 2009.
 88. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Viramune. 2009.
 89. Doravirine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12301>
 90. Efavirenz - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00625>
 91. Etravirine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06414>
 92. Nevirapine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00238>
 93. Rilpivirine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08864>
 94. Dolutegravir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB08930>
 95. Raltegravir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06817>
 96. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Tivicay. 2014.
 97. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Isentress. 2009.
 98. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Invirase. 2009.
 99. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento

- Aptivus. 2009.
100. Ritonavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00503>
 101. Tipranavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00932>
 102. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Reyataz. 2009.
 103. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Prezista. 2009.
 104. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Telzir. 2009.
 105. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Norvir. 2009.
 106. Darunavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01264>
 107. Saquinavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01232>
 108. Atazanavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01072>
 109. Fosamprenavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01319>
 110. Pau AK, George JM. Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2014;**28**(3):371–402.
 111. European Medicines Agency. Resumo das Características do Medicamento Fuzeon. 2009.
 112. Pirmohamed M. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Drug Metab Handb Concepts Appl.* 2001;**52**:345–7.
 113. Kalow W. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: Origin, status, and the

- hope for personalized medicine. *Pharmacogenomics J.* 2006;**6**(3):162–5.
114. Scott SA. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics. *Genet Med.* 2011;**13**(12):987–95.
 115. Oliveira S, Pinheiro S, Gomes P, Horta AB, Castro AS. Favismo. *Acta Med Port.* 2000;**13**:237–40.
 116. Li Q, Yang F, Liu R, Luo L, Yang Y, Zhang L, et al. Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency at the China-Myanmar border. *PLoS One.* 2015;**10**(7):1–11.
 117. T P A. Pharmacogenomics: The Right Drug to the Right Person. *J Clin Med Res.* 2009;**1**(4):191–4.
 118. Shin J, Kayser SR, Langae TY. Pharmacogenetics: From discovery to patient care. *Am J Heal Pharm.* 2009;**66**(7):625–37.
 119. European Medicine Agency. Position paper on terminology in pharmacogenetics discussion at the pharmacogenetics expert group. *Eur Med Agency - Comm Propr Med Prod [Internet].* 2002;(November):1–6. Available from: <http://www.emea.eu.int>
 120. Ganguly NK, Bano R, Seth SD. Human genome project: Pharmacogenomics and drug development. *Indian J Exp Biol.* 2001;**39**(10):955–61.
 121. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q, Sklar P, McCarthy MI, Brown MA, et al. 10 Years of GWAS Discovery: Biology, Function, and Translation. *Am J Hum Genet.* 2017;**101**(1):5–22.
 122. Genome-Wide Association Studies (GWAS) [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies>
 123. Elliot E, Mahungu T, Owen A. Current Progress in the Pharmacogenetics of Infectious Disease Therapy. *Genetics and Evolution of Infectious Diseases.* Elsevier Inc.; 2017. 435–457 p.
 124. De Almeida ERD, Reiche EMV, Kallaur AP, Flauzino T, Watanabe MAE. The roles of genetic polymorphisms and human immunodeficiency virus infection in

- lipid metabolism. *Biomed Res Int.* 2013;2013.
125. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res.* 2010;**85**(1):190–200.
 126. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;**138**(1):103–41.
 127. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: Their role in drug metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013;**45**(6):1121–32.
 128. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics.* 2012;**22**(1):73–7.
 129. 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. *Omi A J Integr Biol.* 2015;**19**(9):553–62.
 130. Swart M, Skelton M, Wonkam A, Kannemeyer L, Chin’ombe N, Dandara C. CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4 and CYP3A5 Polymorphisms in Two Bantu-Speaking Populations from Cameroon and South Africa: Implications for Global Pharmacogenetics. *Curr Pharmacogenomics Person Med.* 2012;**10**(1):43–53.
 131. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev.* 2009;**41**(2).
 132. Ayuso P, Neary M, Chiong J, Owen A. Meta-analysis of the effect of CYP2B6, CYP2A6, UGT2B7 and CAR polymorphisms on efavirenz plasma concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2019;**74**(11):3281–90.
 133. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, Rzek NL, Court MH. CYP2B6 (c.516G→T) and CYP2A6 (*9B and/or *17) polymorphisms are independent predictors of efavirenz plasma concentrations in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;**67**(4):427–36.

134. Wyen C, Hendra H, Vogel M, Hoffmann C, Knechten H, Brockmeyer NH, et al. Impact of CYP2B6 983T>C polymorphism on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plasma concentrations in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;**61**(4):914–8.
135. 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;**15**(1):1–5.
136. Haas DW, Ribaud H, 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;**18**(18):2391–400.
137. Amin J, Becker S, Belloso W, Boffito M, Cooper D, Crabtree-Ramirez B, et al. Efficacy and safety of efavirenz 400 mg daily versus 600 mg daily: 96-week data from the randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority ENCORE1 study. *Lancet Infect Dis.* 2015;**15**(7):793–802.
138. Daly AK, Rettie AE, Fowler DM, Miners JO. Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and clinical considerations. *J Pers Med.* 2018;**8**(1):1–31.
139. Singh HO, Lata S, Nema V, Samani D, Ghate M, Gangakhedkar RR. CYP1A1m1 and CYP2C9*2 and *3 polymorphism and risk to develop ARV-associated hepatotoxicity and its severity. *Apmis.* 2017;**125**(6):523–35.
140. Lubomirov R, Arab-Alameddine M, Rotger M, Fayet-Mello A, Martinez R, Guidi M, et al. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of etravirine in HIV-1 infected individuals. *Pharmacogenet Genomics.* 2013;**23**(1):9–18.
141. Heil SG, Van Der Ende ME, Schenk PW, Van Der Heiden I, Lindemans J, Burger D, et al. Associations between ABCB1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6, and CYP3A5 alleles in relation to efavirenz and nevirapine pharmacokinetics in HIV-infected individuals. *Ther Drug Monit.* 2012;**34**(2):153–9.
142. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. CYP3A4*22 (c.522-191 C>T; Rs35599367) is associated with lopinavir

- pharmacokinetics in HIV-positive adults. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;**24**(9):459–63.
143. Rodríguez-Nóvoa S, Barreiro P, Jiménez-Nácher I, Soriano V. Overview of the pharmacogenetics of HIV therapy. *Pharmacogenomics J*. 2006;**6**(4):234–45.
144. Woollard S, Kanmogne G. Maraviroc: A Review of its Use in HIV Infection and Beyond. Dovepress. 2015;5447–68.
145. Singkham N, Avihingsanon A, Thammajaruk N, Bunupuradah T, Kiertiburanakul S. Influence of CYP3A5 and SLCO1B1 polymorphisms on atazanavir/r concentrations in Thai HIV-infected patients. 2019;**20**:517–27.
146. Lu Y, Fuchs EJ, Hendrix CW, Bumpus NN. CYP3A5 genotype impacts Maraviroc concentrations in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2014;**42**(11):1796–802.
147. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmöller J. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014;**141**(1):92–116.
148. Haas DW, Tarr PE. Perspectives on pharmacogenomics of antiretroviral medications and HIV-associated comorbidities. *Curr Opin HIV AIDS*. 2015;**10**(2):116–22.
149. Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;**24**(3):177–83.
150. Martin MA, Kroetz DL. Abacavir pharmacogenetics - From initial reports to standard of care. *Pharmacotherapy*. 2013;**33**(7):765–75.
151. Kwara A, Lartey M, Boamah I, Rezk NL, Oliver-Commey J, Kenu E, et al. Interindividual variability in pharmacokinetics of generic nucleoside reverse transcriptase inhibitors in TB/HIV-coinfected Ghanaian patients: UGT2B7*1c is associated with faster zidovudine clearance and glucuronidation. *J Clin Pharmacol*. 2009;**49**(9):1079–90.
152. Marais A, Osuch E, Steenkamp V, Ledwaba L. Important pharmacogenomic

- aspects in the management of HIV/AIDS. *South African Fam Pract.* 2019;**61**.
153. Liang Y, Li S, Chen L. The physiological role of drug transporters. *Protein Cell.* 2015;**6**(5):334–50.
 154. Bazzoli C, Jullien V, Le Tiec C, Rey E, Mentré F, Taburet AM. Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral drugs in HIV-infected patients, and their correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet.* 2010;**49**(1):17–45.
 155. Colabufo N, Berardi F, Contino M, Niso M, Perrone R. ABC Pumps and Their Role in Active Drug Transport. *Curr Top Med Chem.* 2009;**9**(2):119–29.
 156. Swart M, Ren Y, Smith P, Dandara C. ABCB1 4036A>G and 1236C>T polymorphisms affect plasma efavirenz levels in South African HIV/AIDS patients. *Front Genet.* 2012;**3**.
 157. Nóvoa SR, Barreiro P, Rendón A, Barrios A, Corral A, Jiménez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are predicted by the 3435C→T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis.* 2006;**42**(2):291–5.
 158. Chinn LW, Kroetz DL. ABCB1 pharmacogenetics: Progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;**81**(2):265–9.
 159. Maciejewska K, Parczewski M. ABCC protein function and genetic variability in HIV infection. *HIV AIDS Rev.* 2014;**13**(3):63–7.
 160. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;**194**(11):1481–91.
 161. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher C V. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;**47**(3):298–303.
 162. Anderson PL, Lamba J, Aquilante CL, Schuetz E, Fletcher C V. Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: A pilot study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;**42**(4):441–9.

163. Kim HS, Sunwoo YE, Ryu JY, Kang HJ, Jung HE, Song IS, et al. The effect of ABCG2 V12M, Q141K and Q126X, known functional variants in vitro, on the disposition of lamivudine. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;**64**(5):645–54.
164. Álvarez Barc E. The Pharmacogenetics of HIV Treatment: A Practical Clinical Approach. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2013;**04**(01):1–10.
165. Bleasby K, Hall LA, Perry JL, Mohrenweiser HW, Pritchard JB. Functional consequences of single nucleotide polymorphisms in the human organic anion transporter hOAT1 (SLC22A6). *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;**314**(2):923–31.
166. Kis O, Robillard K, Chan GNY, Bendayan R. The complexities of antiretroviral drug-drug interactions: role of ABC and SLC transporters. *Trends Pharmacol Sci*. 2010;**31**(1):22–35.
167. Shallcross V, Kwan W, Hartkoorn R, Mahungu T, Khoo S, Back D, et al. Lopinavir is a substrate for SLCO1A2 but 516A>C and 38T>C polymorphisms do not influence lopinavir plasma concentrations. *J Int AIDS Soc*. 2008;**11**:P238.
168. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLCO1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;**20**(2):112–20.
169. 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;**69**(11):3061–6.
170. 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;**20**(12):759–65.
171. Ma X, Idle JR, Gonzalez FJ. The pregnane X receptor: From bench to bedside. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;**4**(7):895–908.
172. Schipani A, Siccardi M, D’Avolio A, Baietto L, Simiele M, Bonora S, et al.

- Population pharmacokinetic modeling of the association between 63396C→T pregnane X receptor polymorphism and unboosted atazanavir clearance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;**54**(12):5242–50.
173. Siccardi M, D'Avolio A, Baietto L, Gibbons S, Sciandra M, Colucci D, et al. Association of a single-nucleotide polymorphism in the pregnane X receptor (PXR 63396C→T) with reduced concentrations of unboosted atazanavir. *Clin Infect Dis.* 2008;**47**(9):1222–5.
174. Cortes CP, Siccardi M, Chaikan A, Owen A, Zhang G, Porte CJLL. Correlates of efavirenz exposure in Chilean patients affected with human immunodeficiency virus reveals a novel association with a polymorphism in the constitutive androstane receptor. *Ther Drug Monit.* 2013;**35**(1):78–83.
175. Wyen C, Hendra H, Siccardi M, Platten M, Jaeger H, Harrer T, et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother.* 2011;**66**(9):2092–8.
176. Xie M, Li J, Jiang T. Accurate HLA type inference using a weighted similarity graph. *BMC Bioinformatics.* 2010;**11**(11).
177. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet.* 2002;**359**:727–32.
178. 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;**23**(11):1374–6.
179. Dalal B, Shankarkumar A, Ghosh K. Individualization of antiretroviral therapy - Pharmacogenomic aspect. *Indian J Med Res.* 2015;**142**(6):663–74.
180. Peluso MJ, Deeks SG, McCune JM. HIV “cure”: A shot in the arm? *EBioMedicine.* 2019;**42**:3–5.
181. Balasubramaniam M, Pandhare J, Dash C, Biology C. Immune Control of HIV. *J*

- Life Sci. 2019;**1**(1).
182. Maraviroc - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB04835>
 183. Lamivudine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00709>
 184. Emtricitabine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00879>
 185. Tenofovir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB14126>
 186. Abacavir - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB01048>
 187. Zidovudine - DrugBank [Internet]. [cited 2020 Jul 16]. Available from:
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00495>
 188. Zhang D, Chando TJ, Everett DW, Patten CJ, Dehal SS, Griffith Humphreys W. In vitro inhibition of UDP glucuronosyltransferases by atazanavir and other HIV protease inhibitors and the relationship of this property to in vivo bilirubin glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 2005;**33**(11):1729–39.

ANEXOS

ANEXO I

Quadro 1 – Reações adversas mais comuns aos fármacos antirretrovirais comercializados em Portugal (71, 74–79, 82–86, 94–97, 100–103, 182-187).

		Reações Adversas	
Classe Terapêutica	Fármaco	Muito Frequentes (≥ 1/100)	Frequentes (≥ 1/100, < 1/10)
Antagonistas dos CCR5	Maraviroc	-----	Anemia, Anorexia, Depressão, Náuseas, Erupção cutânea, Astenia, ALT e AST aumentadas
NITR	Abacavir	-----	Anorexia, Náuseas, Vômitos, Diarreia, Erupção cutânea, Febre, Fadiga
	Emtricitabina	Cefaleias, Diarreia, Náuseas, Elevação da creatina cinase	Neutropenia, Reação alérgica, Insónias, Tonturas, Vômitos, ALT e AST aumentadas, Hiperbilirrubinemia, Erupção cutânea, Astenia
	Lamivudina	-----	Cefaleias, Insónias, Tosse, Erupção cutânea, Alopecia, Artralgia, Febre, Fadiga
	Zidovudina	Cefaleias, Náuseas	Anemia, Tonturas, Vômitos, Diarreia, Hiperbilirrubinemia, Mialgia, Mal-estar (administração IV)
NtITR	Tenofovir	Hipofosfatemia, Tonturas, Diarreia, Vômitos, Náuseas, Erupção cutânea, Astenia	Elevação das transaminases, Tubulopatia renal próxima

NNITR	Doravirina	-----	Insónias, Cefaleias, Tonturas, Náuseas, Diarreia, Vômitos, Erupção cutânea, Fadiga, ALT aumentada
	Efavirenze	Erupção cutânea	Hipertrigliceridemia, Ansiedade, Depressão, Insónias, Cefaleias, Diarreia, Náuseas, Vômitos, ALT, AST e GGT aumentada, Prurido, Fadiga
	Etravirina	Cefaleia, Náuseas, Diarreia, Exantema	Trombocitopenia, Anemia, Hipersensibilidade, Diabetes <i>mellitus</i> , Hiperglicemia, Hipercolesterolemia, Aumento LDL, Hipertrigliceridemia, Ansiedade, Insónias, Hipertensão, Vômitos, ALT e AST aumentadas, Creatinina sérica aumentada, Fadiga
	Nevirapina	Erupção cutânea	Hipersensibilidade, Cefaleias, Náuseas, Vômitos, Diarreia, Hepatite, Febre, ALT, AST e GGT aumentadas
	Rilpivirina	Aumento colesterol total e LDL, Aumento das transaminases, Insónias, Cefaleias, Tonturas, Náuseas	Aumento triglicéridos (jejum), Aumento da bilirrubina, Depressão, Vômitos, Exantema, Fadiga
Inibidores da Integrase	Dolutegravir	Cefaleias, Náuseas, Diarreia	Insónias, Depressão, Ansiedade, Tonturas, Erupção cutânea, Prurido, Fadiga, ALT e AST aumentadas, CPK aumentada

	Raltegravir	-----	Insónia, Depressão, Tonturas, Cefaleias, Vertigens, Diarreia, Náuseas, Vômitos, Erupção cutânea, Astenia, Fadiga, ALT e AST aumentadas, Triglicéridos aumentados
Inibidores da Protease	Atazanavir (coadministrado com ritonavir)	Cefaleias	Icterícia, Vômitos, Diarreia, Náuseas, Fadiga
	Darunavir (coadministrado com ritonavir)	Diarreia	Diabetes <i>mellitus</i> , Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia, Insónias, Cefaleias, Tonturas, Náuseas, Vômitos, ALT aumentada, Erupção cutânea, Astenia, Fadiga
	Fosamprenavir (coadministrado com ritonavir)	Diarreia, Hipercolesterolemia	Cefaleias, Tonturas, Vômitos, Náuseas, Fadiga, Hipertrigliceridemia, ALT e AST aumentadas
	Lopinavir (coadministrado com ritonavir)	Diarreia, Náuseas	Urticária, Angioedema, Hipertrigliceridemia, Hipercolesterolemia, Ansiedade, Cefaleias, Tonturas, Hipertensão, Vômitos, AST e ALT aumentadas
	Ritonavir	Cefaleias, Tonturas, Tosse, Náuseas, Diarreia, Vômitos, Artralgia, Fadiga	Hipersensibilidade, Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Visão turva, Hipertensão, Anorexia, Febre, ALT, AST e GGT aumentadas, Rabdomiólise, CPK aumentada

	Saquinavir (coadministrado com ritonavir)	Hipercolesterolemia, Hipertrigliceridemia, Diarreia, Náuseas	Anemia, Hipersensibilidade, Diabetes <i>mellitus</i> , Anorexia, Tonturas, Cefaleias, Vômitos, Hiperbilirrubinemia, Creatinina aumentada, Prurido, Erupção cutânea, Espasmos musculares, Astenia
	Tipranavir (coadministrado com ritonavir)	Diarreia, Náuseas	Hipertrigliceridemia, Cefaleias, Vômitos, Erupção cutânea, Fadiga

Legenda: ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase; CPK: Creatinina fosfocinase.

ANEXO II

Quadro 2 – Genes codificantes das enzimas responsáveis pelo metabolismo e transporte dos fármacos antirretrovirais comercializados em Portugal (71,74–79,82–107,121–127,134,152,164,182–188).

		Metabolismo	Transportador
Classe Terapêutica	Fármaco	Substrato	Substrato
Antagonistas dos CCR5	Maraviroc	CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, SLC01B1
NITR	Abacavir	ADH6, UGT1A1	-----
	Emtricitabina	UGT	-----
	Lamivudina	CMPK1, NME1, NME2, NT5C, PCYT1A, PCYT2, PGK1	ABCB1, ABCC4, ABCG2, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A6
	Zidovudina	UGT1A1, UGT2B7	ABCB1, ABCC4, ABCG2, SLC22A6, SLC22A8
NtITR	Tenofovir	AK1, AK2, CYP3A4, NME1, NME2	ABCB1, ABCC2, ABCC4, SLC22A6
NNITR	Doravirina	CYP3A4, CYP3A5	-----
	Efavirenze	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, UGT2B7	ABCB1

	Etravirina	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	-----
	Nevirapina	CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5	-----
	Rilpivirina	CYP2C19, CYP3A4	-----
Inibidores da Integrase	Dolutegravir	CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1	ABCB1, ABCG2
	Raltegravir	UGT1A1	ABCB1
Inibidores da Protease	Atazanavir	CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, ABCC1, ABCC2, SLCO1B1
	Darunavir	CYP3A4	ABCB1, SLCO1A2, SLCO1B3
	Fosamprenavir	CYP3A4	ABCB1
	Lopinavir	CYP3A4	ABCB1, ABCC1, ABCC2, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3
	Ritonavir	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, ABCC2, SLCO1B1
	Saquinavir	CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, ABCC1, ABCC2, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3
	Tipranavir	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	ABCB1