

**PAOLO RUGGERO ERRANTE**

*Departamento de Imunologia, Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, SP, Brasil;  
Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.*

**FERNANDA VEIGA BARBOSA NASCIMENTO**

*Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP, Brasil.*

**GILBERTO SHIMIZO REIS**

*Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, FMU, São Paulo, SP, Brasil.*

*Recebido em maio de 2018.  
Aprovado em agosto de 2018.*

## ANTIRETROVIRAIS UTILIZADOS NO CONTROLE DA INFECÇÃO PELO HIV

### RESUMO

**Introdução:** O HIV é um retrovírus causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) em seres humanos, que leva a um quadro de imunossupressão e surgimento de infecções oportunistas e câncer que podem levar a morte dos indivíduos infectados. Atualmente, existem cinco classes de medicamentos utilizados no tratamento da infecção pelo HIV e controle da AIDS: inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores de fusão, inibidores de integrase e inibidores de protease. **Método:** A revisão foi realizada por base de dados bibliográficos obtidos através da pesquisa em LILACS, MEDLINE e PubMed. **Resultados:** Em função do aumento do número de casos de HIV/AIDS nos últimos anos, e pelo uso irregular dos antirretrovirais, novos casos de resistência intrínseca tem surgido, levando a busca de novos medicamentos. **Conclusão:** É fundamental o desenvolvimento de novos medicamentos e esquemas terapêuticos para melhorar a qualidade de vida dos pacientes portadores do HIV.

**Palavras-Chave:** inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa; inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa; inibidores de fusão; inibidores de integrase e inibidores de protease.

## ANTIRETROVIRALS USED TO CONTROL HIV INFECTION

### ABSTRACT

**Introduction:** HIV is a retrovirus that causes Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in humans, leading to immunosuppression and onset of opportunistic infections and cancer that can lead to death of infected individuals. Currently there are five classes of drugs used to treat HIV infection and AIDS control: nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, fusion inhibitors, integrase inhibitors and protease inhibitors. **Method:** The review was performed by bibliographic database obtained through the research in LILACS, MEDLINE and PubMed. **Results:** Due to the increase number of HIV/AIDS cases in recent years, and irregular use of antiretrovirals, new cases of intrinsic resistance have arisen, leading to the search for new drugs. **Conclusion:** The development of new drugs and therapeutic regimens to improve the quality of life of patients with HIV is essential.

**Keywords:** Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; fusion inhibitors; integrase inhibitors and protease inhibitors.

## INTRODUÇÃO

O HIV-1 e o HIV-2 são retrovírus membros da subfamília Lentiviridae que possuem um capsídeo com formato esférico que envolve o ácido nucleico (RNA fita dupla), e envelope fosfolipídico derivado da membrana da célula hospedeira (CUNICO, GOMES, LELLASCO JR, 2008).

No genoma viral estão presentes os genes gag, pol e env. O gene gag codifica uma poliproteína que é subsequentemente clivada que origina as proteínas da matriz (localizada entre o capsídeo e o invólucro viral), proteína do capsídeo, e proteína do nucleocapsídeo, ligado ao RNA genômico. O gene pol codifica a síntese de uma poliproteína precursora (gag-pol) que é clivada, dando origem a transcriptase reversa, protease e integrase viral. O gene env codifica duas proteínas transmembrana do envelope, responsáveis pela fixação do HIV à célula hospedeira, a glicoproteína de superfície gp120 e a glicoproteína gp41. Estas são oriundas de uma glicoproteína precursora (gp160) clivada por uma protease (SEIBERT et al., 1995).

A transmissão do HIV pode ocorrer durante a relação sexual, compartilhamento de seringas contendo drogas injetáveis, objetos perfurocortantes infectados, transfusão de sangue contaminado, parto e amamentação (FRIEDRICH et al., 2016).

Depois de penetrar no corpo do hospedeiro susceptível, o HIV infecta células que expressam o receptor de superfície CD4, como os linfócitos TCD4/auxiliares, macrófagos, e células dendríticas. Neste processo de infecção das células do hospedeiro, a gp120 do HIV liga-se ao receptor CD4 presente na superfície das células do hospedeiro, e depois a gp41 do HIV se liga ao receptor de quimiocina CXCR4 ou CCR5, favorecendo a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira (CUNICO, GOMES, LELLASCO JR, 2008).

Após a entrada e liberação do RNA fita dupla do interior do capsídeo viral, ocorre a transcrição do RNA em DNA pela ação da enzima transcriptase reversa, seguido da integração do material genético do HIV ao genoma do hospedeiro, processo mediado pela enzima integrase. Uma vez incorporado ao DNA do hospedeiro, o DNA viral pode ser transcrito em RNA viral pela maquinaria de transcrição celular (MELO, BRUNI, FERREIRA, 2006).

Após a sua integração, o vírus pode permanecer em um estado quiescente, sem produção de RNA ou proteína, porém sofrendo replicação com a divisão da célula. Quando uma célula infectada pelo vírus é ativada, ocorre produção de RNA e proteínas virais. As proteínas estruturais organizam-se em torno do RNA genômico completo, formando um nucleocapsídeo (CUNICO, GOMES, LELLASCO JR, 2008).

A síntese de partículas virais infecciosas maduras começa após os transcritos de RNA viral serem sintetizados e os produtos dos genes virais expressos na forma de proteínas (MELO, BRUNI, FERREIRA, 2006). As proteínas do envelope e outras proteínas estruturais organizam-se na superfície da célula, concentradas em balsas lipídicas ricas em colesterol. Os cernes do nucleocapsídeo deslocam-se até esses locais e sofrem brotamento por meio da membrana celular, criando novas partículas de HIV contendo envelope fosfolipídico (FERREIRA, RIFFEL, SANT'ANA, 2010).

Clinicamente, a infecção pelo HIV pode ser dividida em três fases: aguda, assintomática e sintomática. A síndrome aguda acomete 50 a 70% dos indivíduos contaminados que podem apresentar os sintomas 2 a 4 semanas após a exposição ao vírus, na forma de febre alta, faringite, rash cutâneo, mialgia, astenia, diarreia, vômitos e cefaléia, que duram por um período de 10 a 15 dias (TIBÚRCIO, SALLES, PASSOS, 2010).

A infecção pelo HIV é controlada parcialmente pelo sistema imune do hospedeiro, e avança para a infecção crônica progressiva dos tecidos linfóides periféricos. Em seguida o paciente evolui para fase assintomática, onde o vírus se mantém em estado de baixa taxa de replicação. A fase sintomática é caracterizada pelo

surgimento de sinais e sintomas inespecíficos além da instalação de doenças oportunistas (FRIEDRICH et al., 2016).

A latência clínica (duração média de 10 anos) termina após a depleção progressiva dos linfócitos TCD4 em conjunto com as alterações quantitativas e qualitativas do sistema imune, levando ao surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), caracterizada pelo surgimento de infecções oportunistas e neoplasias (TIBÚRCIO, SALLES, PASSOS, 2010).

## TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Os medicamentos antiretrovirais permitem manter o funcionamento do sistema imune, protegendo o hospedeiro de doenças oportunistas, além de promover o aumento da qualidade e expectativa de vida. Não existe um padrão restrito para decisão do melhor momento para o início do tratamento com os medicamentos antiretrovirais. As decisões normalmente são baseadas na contagem de linfócitos T CD4 e manifestação dos sinais e sintomas pelo paciente. Contudo, recomenda-se que o tratamento seja iniciado antes da contagem de linfócitos TCD4 esteja abaixo de 350 por mm<sup>3</sup> de sangue (BAZIN et al., 2014).

O modo mais eficaz de se reduzir a carga viral e promover o aumento do número de linfócitos TCD4 no sangue é realizado através da combinação de pelo menos três medicamentos antiretrovirais. A estratégia terapêutica mais utilizada consiste na associação de dois inibidores da transcriptase reversa com um inibidor de protease (CUNICO, GOMES, LELLASCO JR, 2008).

Os antirretrovirais indicados para o tratamento pela infecção pelo HIV incluem os inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores de fusão, inibidores de integrase e inibidores de protease.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT/MS) para o controle da infecção pelo HIV em adultos recomenda como primeira linha de tratamento a combinação de três antiretrovirais, sendo dois inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa associados a um inibidor não nucleosídeos da transcriptase reversa. Segundo a probabilidade de toxicidade, o esquema inicial de tratamento deve conter os antiretrovirais tenofovir+lamivudina+efarivenz. Nos casos de contraindicação ou intolerância, é indicada a utilização de zidovudina, abacavir e didanosina como inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa e o nevirapina como inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Caso não se obtenha o controle da carga viral e o restabelecimento dos níveis dos linfócitos T CD4, uma segunda linha de tratamento deve ser iniciada. Na segunda linha de tratamento o PCDT/MS recomenda o uso de dois inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa e um inibidor de protease, de preferência lopinavir com ritonavir. Em casos de contraindicação, é sugerido o uso de atazanavir e fosamprenavir (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Aproximadamente 80% dos pacientes com HIV tratados com a terapia antiretroviral alcançam carga viral plasmática inferior a 50 cópias/ml após um ano de tratamento e níveis de linfócitos TCD4 em recuperação, e 20% apresentam falha terapêutica, necessitando da terapia de resgate com a utilização de uma terceira linha de tratamento (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 2013).

A indicação de medicamentos de terceira linha de tratamento como darunavir, tipranavir, raltegravir, etravirina, enfuvirtida e maraviroque deve ser considerada em pacientes com falha virológica e que apresentem resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa, e

inibidores de protease) detectada por genotipagem realizada há menos de 12 meses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

## INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS E NUCLEOTÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

A DNA-polimerase RNA-dependente ou transcriptase reversa codificada pelo HIV, converte o RNA viral em DNA pró-viral, que é subsequentemente incorporado ao DNA da célula hospedeira. Os inibidores da enzima transcriptase reversa utilizados no controle da infecção pelo HIV incluem os análogos nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, e os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Quase todos os pacientes que iniciam um tratamento antiretroviral fazem o uso de pelo menos um agente destas classes (CUNICO, GOMES, LELLASCO JR, 2008).

Os inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa causam lesão mitocondrial pela inibição da DNA-polimerase mitocondrial, e o tratamento deve ser suspenso na presença de altos níveis séricos de aminotransferase, hepatomegalia progressiva ou acidose metabólica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). São considerados inibidores nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa o abacavir, didanosina, entrecitabina, estavudina, lamivudina, tenofovir, zalcitabina e zidovudina.

### Abacavir

O abacavir é um análogo da guanósina que possui boa absorção após administração oral que não é afetada pela presença de alimentos. A dose recomendada em adultos é de 300mg duas vezes ao dia ou 600mg uma vez ao dia (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O abacavir sofre glicuronidação e carboxilação hepáticas e os níveis de abacavir encontrados no líquido cefalorraquidiano correspondem a um terço dos níveis plasmáticos. O abacavir é o único agente antirretroviral análogo da guanósina. É sequencialmente fosforilado na célula hospedeira a 5-trifosfato de carbovir, que interrompe o alongamento do DNA pró-viral pela sua incorporação pela enzima transcriptase reversa no DNA nascente. A resistência clínica ao abacavir está associada a quatro mutações específicas em diferentes códons no genoma do HIV: K65R, L74V, Y115F e M184V. Em combinação, estas mutações podem reduzir a sensibilidade ao abacavir em até 10 vezes. A mutação K65R confere resistência cruzada a todos os nucleosídeos, exceto para a zidovudina. Uma via alternativa para a resistência ao abacavir envolve mutações nos códons 41, 210 e 215 (CRUCIANI et al., 2014).

Os principais efeitos adversos pelo uso do abacavir são náuseas, cefaléia, fraqueza, insônia e dor abdominal. Em 3% dos pacientes podem surgir efeitos adversos graves uma a três semanas após o início do tratamento na forma de mal-estar, náusea, vômito, diarreia, mialgia, artralgia e exantemas e distúrbios hepáticos (PEZZANI et al., 2016).

### Didanosina

A didanosina é um análogo sintético da desoxiadanosina com baixa biodisponibilidade oral, sendo recomendada a sua ingestão com o estômago vazio. São necessárias formulações tamponadas para evitar a inativação da didanosina pelo ácido gástrico. As concentrações da didanosina no líquido cefalorraquidiano são de apenas 20% em comparação com a concentração sérica. Possui meia-vida sérica de 1,5 hora, mas meia vida intracelular de 20 a 24 horas. A didanosina é eliminada por metabolismo celular e excreção renal. A dose recomendada para adultos é de 400mg uma vez ao dia ou 200mg duas vezes ao dia (FRANSSSEN et al., 1992).

A resistência intrínseca a didanosina está associada as mutações D123S, Q207K, H208Y e K223Q (HOUSSAINI et al., 2013). Outras mutações que conferem

resistência aos análogos nucleosídeos incluem mutações de inserção no gene que codifica a transcriptase reversa, produzindo resistência cruzada a todos os análogos nucleosídeos, incluindo a didanosina (STEGEN et al., 2014).

As reações adversas mais graves são pancreatite e neuropatia periférica. A pancreatite pode ser grave ou fatal e ocorre em sete a 13% dos pacientes. A neuropatia sensorio-motora periférica ocorre em 34% dos pacientes. Outras reações incluem cefaléia, diarreia, insônia, náusea, vômito, miocardiopatia e febre (FRANSSEN et al., 1992).

### Entricitabina

A entrecitabina é um análogo fluorado da lamivudina, que possui meia-vida intracelular superior a 24 horas, possibilitando o seu uso uma vez ao dia. Sua biodisponibilidade oral é alta, não sendo afetada pela presença de alimentos. A entricitabina penetra no interior das células infectadas por difusão passiva e sofre fosforilação sequencial ao seu metabólito ativo, o 5'-trifosfato de entricitabina. A dose recomendada de entricitabina em adultos é de 200mg uma vez ao dia (BURKE, BORLAND, LITOSH, 2016).

A resistência a entricitabina é decorrente das mesmas mutações que afetam a lamivudina (principalmente M184V). A mutação M184V restabelece a sensibilidade à zidovudinae, no HIV resistente a zidovudina, restaura parcialmente a sensibilidade ao tenofovir. No HIV resistente ao tenofovir é encontrada a mutação K65R, que também confere resistência à entricitabina, lamivudina, didanosina, estavudina e abacavir. Mutações M41L, L210W e T215Y conferem resistência ao tenofovir e entricitabina (BETANCOR et al., 2012).

As reações adversas pelo uso da entrecitabina incluem alterações gastrintestinais, dermatológicas, pancreatite, hepatite, acidose láctica e lipodistrofia (BURKE, BORLAND, LITOSH, 2016).

### Estavudina

A estavudina é um análogo da timidina com atividade contra o HIV-1 e HIV-2. Apresenta alta biodisponibilidade oral e seu uso não depende da presença de alimentos. As concentrações no líquido cefalorraquidiano correspondem a 55% dos níveis plasmáticos. A estavudina possui excreção renal. A estavudina intracelular é fosforilada pela timidinacinaase a 5'-monofosfato de estavudina, que, a seguir, sofre fosforilação pela timidilatocinase em difosfato e pela nucleosídeo difosfatocinase em 5'-trifosfato de estavudina (MATEO et al., 2013).

A dose recomendada da estavudina em adultos é de 40 mg por via oral, duas vezes ao dia (30 mg, por via oral, duas vezes ao dia, se paciente pesa menos 60 kg. As reações adversas pelo uso da estavudina incluem neuropatia periférica, acidose láctica, pancreatite, anemia, artralgia, febre, exantema e elevação séricas das transaminases hepáticas.

### Lamivudina

A lamivudina é um inibidor da transcriptase reversa análogo da citidina com atividade contra o HIV-1 e HIV-2. Possui alta biodisponibilidade oral que não depende da presença de alimentos. A meia-vida sérica é de 2,5 horas, ao passo que a meia-vida intracelular do composto trifosforilado é de 11 a 14 horas. A maior parte do fármaco é eliminada inalterada na urina. A lamivudina penetra nas células por difusão passiva, sendo convertida em mono-fosfato pela desoxicitidinaase e depois sofre fosforilação pela monofosfato de desoxicitidinaase e pela difosfato de

nucleosídeo, com formação de 5'-trifosfato de lamivudina, o metabolito ativo (SOUZA, STORPIRTIS, 2004).

A dose recomendada de lamivudina adultos é de 150 mg, duas vezes ao dia por via oral. A lamivudina é um dos agentes antiretrovirais recomendados para mulheres grávidas portadoras do HIV. As reações adversas pelo uso da lamivudina incluem: náuseas, cefaleia, tontura e fadiga.

### Tenofovir desoproxila

O tenofovir desoproxila é um análogo fosfonato do nucleosídeo acíclico da adenosina. O tenofovir desoproxila inibe competitivamente a enzima transcriptase reversa do HIV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA. São necessárias apenas duas fosforilações intracelulares para a inibição ativa da síntese de DNA (MENÉNDEZ-ARIAS, ÁLVAREZ, PACHECO, 2014).

O tenofovir desoproxila trata-se do único análogo nucleotídeo atualmente comercializado para o tratamento da infecção pelo HIV. Está disponível sob a forma do pró-fármaco desoproxila, que melhora significativamente a absorção oral. A dose recomendada para adultos é de 300 mg uma vez ao dia (FRANCONI, GUARALDI, 2018).

O tenofovir desoproxila não necessitando de fosforilação intracelular para formar uma molécula ativa. As reações adversas ligadas ao uso do tenofovir desoproxila incluem náuseas, diarreia, vômitos, flatulência, cefaléia, exantema, tontura e astenia (MENÉNDEZ-ARIAS, ÁLVAREZ, PACHECO, 2014).

### Zalcitabina

A zalcitabina é um análogo da citosina ativo contra o HIV-1 e HIV-2 com alta biodisponibilidade oral, porém com meia vida sérica (1 a 2 horas), e intracelular (2,6 horas) curta, o que exige sua administração três vezes ao dia. Os níveis plasmáticos diminuem em 25 a 39% quando administrado com alimentos ou antiácidos. A zalcitabina é excretada pelos rins. A dose recomendada para adultos é de 0,75 mg três vezes ao dia pela via oral (DE CLERQ, 2001).

A zalcitabina é um inibidor da transcriptase reversa, análogo da citidina utilizado para o tratamento de infecção avançada pelo HIV. Não é mais comercializada em razão de toxicidade (principalmente neuropatia periférica) e da necessidade de três doses diárias. As reações adversas causadas pelo seu uso incluem úlceras esofágicas e orais, pancreatite, toxicidade hepática e neuropatia periférica (MOYLE, GAZZARD, 1998).

### Zidovudina

A zidovudina é um análogo da desoxi-timidina, que apresenta boa absorção e se distribui na maioria dos tecidos e líquidos corporais, incluindo o líquido cefalorraquidiano. Possui meia-vida sérica curta (1 hora), mas meia-vida intracelular de 3 a 4 horas, possibilitando a sua administração duas vezes ao dia. É eliminada principalmente por excreção renal após glicuronidação no fígado. A dose de zidovudina recomendada em adultos é de 300 mg, duas vezes ao dia ou 200mg três vezes ao dia pela via oral (BAZZOLI et al., 2010).

Observa-se uma resistência a zidovudina no HIV que apresenta as mutações M41L, D67N, K70R, T215F e K219Q. A interrupção do uso da zidovudina permite a reversão de HIV-1 resistentes a zidovudina para o fenotipo suscetível (GIBSON et al., 2017).

As principais reações adversas pelo uso da zidovudina são cefaleia, náuseas, anemia, neutropenia, intolerância gastrointestinal e insônia.

## INIBIDORES NÃO NUCLEOSÍDEOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa atuam no mesmo estágio da replicação que os nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. Esses fármacos se ligam não competitivamente a DNA-polimerase viral dependente de RNA, alterando a sua estrutura, promovendo a inibição da sua função. A monoterapia com inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa leva ao surgimento de resistência cruzada entre os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. Os inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa são utilizados na terapia combinada para infecções pelo HIV-1, mas não são ativos contra as infecções causadas pelo HIV-2.

São considerados inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa a delavirdina, efavirenz, etravirina, nevirapina e rilpivirina.

### Delavirdina

A delavirdina é um inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa que inibe seletivamente o HIV-1. A delavirdina é bem absorvida em pH inferior a 2,0 e antiácidos, antagonistas de receptores da histamina, inibidores de bomba de prótons e acloridria reduzem a sua absorção. A delavirdina pode ser administrada independentemente do consumo de alimento (DE CLERQ, 2001).

A delavirdina apresenta alta biodisponibilidade oral, meia-vida sérica de 6 horas e baixos níveis no líquido cefalorraquidiano. A depuração da delavirdina ocorre mediante metabolismo oxidativo pela enzima CYP3A4, com menos de 5% do fármaco sendo eliminado inalterado na urina. A dose recomendada para adultos é de 400 mg, três vezes ao dia pela via oral (MA et al., 2005).

As principais reações adversas associadas ao uso da delavirdina são insuficiência hepática e erupção morbiliforme (DE CLERCQ, 2002).

### Efavirenz

O efavirenz é bem absorvido pela via oral, e sua absorção não é prejudicada por alimentos. A sua toxicidade pode aumentar em virtude de sua biodisponibilidade elevada após uma refeição rica em gordura. Sua meia-vida é superior a 24 horas, com alta ligação proteica e boa penetração no sistema nervoso central. É metabolizada primariamente pela citocromo P450 e depois pela CYP3A4 e CYP2C8, sendo eliminado pelas fezes. A dose recomendada para adultos é de 600 mg uma vez ao dia por via oral, podendo ser dividida em 200 mg pela manhã e 400 mg à tarde. As principais reações associadas ao uso do efavirenz incluem vertigens, insônia, amnésia, cefaleia, tontura e vasculite cutânea (BASTOS et al., 2016).

### Etravirina

A etravirina foi desenvolvida contra cepas de HIV que desenvolveram resistência aos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa de primeira geração contendo as mutações K103N e Y181C. Seu uso é recomendado para pacientes que apresentam resistência a outros inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa. A dose recomendada para adultos é de 200 mg duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais mais comuns pelo seu uso incluem exantema, náuseas e diarreia. Alterações laboratoriais incluem elevações dos níveis séricos de colesterol, triglicerídeos, glicose e transaminase hepática. As elevações das transaminases são mais comuns em pacientes com coinfeção pelo vírus da hepatite B (HBV) ou vírus da hepatite C (HCV) (GARCIA, ESTEVEZ, SUAY, 2009).

## Nevirapina

A nevirapina é bem absorvida pela via oral, onde sua absorção não é alterada pela presença de alimentos. A nevirapina possui meia-vida plasmática superior a 24 horas, sendo metabolizada pela isoforma da CYP3A no fígado a metabólitos hidroxilados, que depois são excretados pela urina. A dose recomendada para adultos é de 200 mg uma vez ao dia durante 14 dias e depois, 200 mg duas vezes ao dia pela via oral (BHATTI, GLADSTEIN, 2012).

Uma dose de nevirapina 200mg mostra-se efetiva na prevenção da transmissão do HIV ao recém-nascido quando administrado em mulheres no início do trabalho de parto, seguida de uma dose oral de 2mg/kg no recém-nascido três dias após o parto (CRESSEY et al., 2017).

Usada isoladamente, a nevirapina reduz a contagem de partículas virais no sangue após duas semanas de tratamento. O rápido aparecimento de resistência tem limitado o uso de nevirapina como monoterapia (DIPHOKO T, et al., 2018). Atualmente existe a nevirapina de liberação estendida, que se mostra mais eficaz que a nevirapina de liberação imediata (LEE, et al., 2017).

As principais reações adversas pelo seu uso incluem febre, intolerância gastrointestinal, hepatite, fadiga, cefaléia, sonolência e náusea (BHATTI, GLADSTEIN, 2012).

## Rilpivirina

A rilpivirina é uma diarilpirimidina que faz parte da classe de inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa. A atividade da rilpivirina é mediada pela inibição não competitiva da transcriptase reversa do HIV-1. As seguintes mutações estão associadas a resistência para a rilpivirina, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188L e H221Y, F227C, M230I e M230L (SHAFER, 2017). A rilpivirina é utilizada em associação com outros antiretrovirais para o tratamento de adolescentes e adultos infectados pelo HIV-1 e que nunca tenham sido tratados anteriormente (VICINA, 2017).

A dose recomendada de 25mg uma vez por dia com ingestão de alimentos. A rilpivirina não deve ser utilizada com carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifapentina, inibidores da bomba de prótons e dexametasona. Os efeitos adversos do seu uso incluem dor de cabeça, náuseas, insônia, tontura, aumento dos níveis séricos de transaminases hepáticas, colesterol e amilase pancreática (VERLOES et al., 2015).

## INIBIDORES DE FUSÃO

Os inibidores de fusão são fármacos que se ligam a gp41 localizada no envelope viral, inibindo a alteração conformacional necessária para a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira. Fazem parte dos inibidores de fusão a enfuvirtida e o maraviroque.

## Enfuvirtida

A enfuvirtida é um peptídeo sintético de 36 aminoácidos que bloqueia a ligação da gp41 aos receptores de quimiocinas. A enfuvirtida é administrada em associação com outros agentes antiretrovirais em pacientes que já receberam outro tipo de tratamento com evidências de replicação viral (ASHKENAZI, WEXLER-COHEN, SHAI, 2011).

A recomendada para adultos é de 90mg duas vezes ao dia pela via subcutânea. A principal reação adversa é o surgimento de uma reação inflamatória no

local de injeção em 98% dos pacientes, que causa dor, eritema e induração. Em 80% dos pacientes pode ocorrer o desenvolvimento de nódulos, linfadenopatia e pneumonia (MIRZA, TURIANSKY, 2012).

### Maraviroque

O maraviroque é um antagonista de receptor de quimiocina que se liga ao CCR5 presente na superfície das células do hospedeiro, sendo ativo contra cepas do HIV com tropismo pelo CCR5, não exercendo atividade contra o HIV que possui tropismo pelo CXCR4 (LAGANE, GARCIA-PEREZ, KELLENBERGER, 2013). A absorção do maraviroque é rápida (1 a 4 horas após a ingestão), e a maior parte do fármaco é excretada nas fezes. A dose recomendada para adultos é de 300mg duas vezes ao dia; 150mg duas vezes ao dia (se utilizado com inibidor CYP3A); 600mg duas vezes ao dia (se utilizado com indutor de CYP3A); e 150 mg duas vezes ao dia (se usado com indutor + inibidor do CYP3A) (XU et al., 2017).

Os efeitos colaterais associados ao seu uso incluem tosse, infecções das vias aéreas superiores, dor muscular, dor articular, diarreia, distúrbio do sono e elevações dos níveis séricos de aminotransferases.

### INIBIDORES DE INTEGRASE

Os inibidores da integrase promovem bloqueio da enzima integrase, necessária para integração do material genético viral ao material genético das células do hospedeiro. O primeiro inibidor de integrase desenvolvido foi o raltegravir, que impede a formação de ligações covalentes entre o DNA do hospedeiro e o DNA viral, processo conhecido como transferência de filamento. O segundo a ser produzido foi o dolutegravir sódico.

### Raltegravir

O raltegravir é um um análogo da pirimidinona que bloqueia a atividade catalítica da integrase codificada pelo HIV-1 e HIV-2, impedindo a integração do DNA do vírus ao DNA da célula hospedeira. A biodisponibilidade do raltegravir depende da presença de alimento. O fármaco não interage com o sistema do citocromo P450, porém é metabolizado por glicuronidação pela enzima UGT1A1 no fígado. Os indutores ou inibidores da UGT1A1 podem afetar os níveis séricos de raltegravir. A dose recomendada para adultos é de 400 mg duas vezes ao dia (MOUSCADET, TCHERTANOV, 2009).

As queixas mais comuns de seu uso incluem cefaléia, náuseas, astenia e fadiga. Elevações da creatina cinase, miopatia e rabdomiólise são descritas (MANFREDI et al., 2014).

### Dolutegravir

O dolutegravir é um inibidor de integrase do HIV que se liga ao sítio ativo da integrase e promove bloqueio da etapa de integração do DNA do retrovírus. A dose recomendada de dolutegravir é de 50 mg uma vez ao dia, e para pacientes nunca tratados com inibidores da integrase, entre 12 a 18 anos e peso mínimo de 40 kg, a dose é de 50 mg uma vez ao dia (RIBERA, PODZAMCZER, 2015).

O dolutegravir é contraindicado em pacientes que fazem utilização da dofetilida, ou que apresentem hipersensibilidade conhecida ao dolutegravir ou excipientes utilizados. As reações adversas incluem aumento dos níveis séricos de creatinina, e bilirrubina total sem manifestação de icterícia clínica (PSICHOGIOU et al., 2017).

## INIBIDORES DE PROTEASE

Os inibidores de protease do HIV atuam em estágio avançado da replicação viral, evitando a maturação da partícula viral para a forma infectante. Os inibidores de protease bloqueiam a enzima protease envolvida no processamento final da síntese das proteínas virais, levando a uma redução do número de partículas virais no interior de células recém infectadas ou cronicamente infectadas. Os inibidores de protease são comumente utilizados em combinação com análogos nucleosídeos e nucleotídeos da transcriptase reversa, e inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa.

Fazem parte deste grupo de inibidores de protease o atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir e tipranavir.

### Atazanavir

O atazanavir é administrado uma vez ao dia junto com uma leve refeição para aumentar sua biodisponibilidade. O atazanavir necessita de meio ácido para a sua absorção e possui solubilidade aquosa dependendo do pH. Por consequência, recomenda-se o intervalo de pelo menos 12 horas entre a ingestão e a administração de agentes redutores de pH ácido e inibidores de bomba de prótons. A dose recomendada para adultos é de 400mg uma vez ao dia (DUAN et al., 2014).

O atazanavir causa hiperbilirrubinemia não conjugada, embora esta não esteja associada à hepatotoxicidade, colecistite, colelitíase e colestase, mas não deve ser administrado em pacientes com insuficiência hepática (PANAGOPOULOS et al., 2017). Outros efeitos adversos incluem diarreia e náuseas, principalmente durante as primeiras semanas de utilização do fármaco.

### Darunavir

O darunavir é um inibidor não peptídico da enzima protease que possui efeito contra o HIV-1 e HIV-2. O fármaco liga-se de modo reversível ao local ativo da protease do HIV, e também impede a dimerização da protease. Pelo menos três mutações distintas são necessárias para conferir resistência do HIV ao darunavir. A dose recomendada para adultos é de 600mg duas vezes ao dia juntamente com as refeições em associação com o ritonavir na dose de 100 mg de duas vezes ao dia (JACKSON et al., 2011).

O darunavir se liga-se a proteínas plasmáticas sendo metabolizado no fígado, sendo um potente inibidor das enzimas CYP3A e CYP2D6 e indutor de outros sistemas enzimáticos hepáticos. Os efeitos colaterais pelo seu uso incluem diarreia, cefaléia, náuseas, exantema, hiperlipidemia, aumento sérico das enzimas hepáticas e amilase (PERNAS, et al., 2016).

### Fosamprenavir

O fosamprenavir é um pró-fármaco fosfonoxi do amprenavir que apresenta hidrossolubilidade aumentada e biodisponibilidade oral melhorada. É tão eficaz e mais bem tolerado que o amprenavir, sendo ativo contra o HIV-1 e HIV-2. A dose recomendada para adultos é de 1200 mg duas vezes ao dia pela via oral. Os efeitos colaterais mais comuns pelo seu uso incluem diarreia, náuseas, vômitos, hipertrigliceridemia, exantema, cefaléia e aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas (WOOD et al., 2013).

### Indinavir

O indinavir é um inibidor de protease que não possui vantagens significativas em relação aos outros inibidores de protease, não sendo muito prescrito

por causar nefrolitíase e nefrotoxicidade. O indinavir necessita de meio ácido para apresentar boa solubilidade. A presença de alimento rico em proteínas ou em lipídios interferem na sua absorção, devendo ser administrado em jejum ou duas horas após a refeição. A dose recomendada para adultos é de 800 mg três vezes ao dia. Os efeitos colaterais mais comuns pelo seu uso são nefrolitíase, náuseas, aumento dos níveis séricos de bilirrubina indireta, cefaléia, astenia e visão embaçada (RUBBENS et al., 2016).

### Lopinavir

O lopinavir é estruturalmente semelhante ao ritonavir, porém é três a 10 vezes mais potente contra o HIV-1, podendo ser indicado para o tratamento de infecções pelo HIV-1 e HIV-2. O fármaco possui atividade antirretroviral menor quando comparável a outros inibidores da protease do HIV, e possui atividade superior ao nelfinavir. O lopinavir possui atividade antiretroviral considerável e duradoura em pacientes que não respondem a esquemas terapêuticos contendo inibidores de protease. A dose recomendada para adultos é de 400 mg duas vezes ao dia. Os efeitos colaterais mais comuns incluem diarreia, dor abdominal, náuseas, hipertrigliceridemia, cefaléia e aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas (HAKIM et al., 2018).

### Nelfinavir

O nelfinavir é um inibidor de protease indicado para a infecção pelo HIV-1 e HIV-2. O nelfinavir é bem tolerado em gestantes infectadas pelo HIV, porém a detecção de um contaminante potencialmente carcinogênico leva a recomendação de que este fármaco não seja utilizado por gestantes. O nelfinavir sofre alta absorção quando ingerido com alimentos, sendo metabolizado pela enzima CYP3A e excretado juntamente com nas fezes. Alguns anti-histaminicos, antarrítmicos e benzodiazepínicos podem causar aumento dos níveis plasmáticos da delarvidina, saquinavir, rifabutina, cisaprina. O nelfinavir reduz os níveis plasmáticos de anticoncepcionais orais. A dose recomendada para adultos é de 1250mg duas vezes ao dia, ou 750mg três vezes ao dia pela via oral. Os efeitos colaterais mais comuns do seu uso incluem diarreia, náuseas e flatulência (OLMO, PODZAMCZER, 2006).

### Ritonavir

O ritonavir é um inibidor de protease que possui atividade contra o HIV-1 e HIV-2 (menos ativo contra HIV-2), sendo utilizado como intensificador farmacocinético (inibidor da CYP3A4). A dose recomendada em adultos é de 600mg duas vezes ao dia. O ritonavir é raramente utilizado como único inibidor de protease pela toxicidade gastrointestinal. Os efeitos colaterais mais comuns incluem náuseas, diarreia, parestesias e hepatite (CVETKOVIC, GOA, 2003).

### Saquinavir

O saquinavir é uma hidroxietilamina peptideomimética que inibe a replicação do HIV-1 e HIV-2. A resistência ao saquinavir pelo HIV o requer acúmulo de várias mutações que conferem multiresistência. Inicialmente o saquinavir foi comercializado sob formulação de cápsulas de gel que apresentava baixa biodisponível. A reformulação em associação com ritonavir melhorou a eficácia e diminuiu os efeitos colaterais sobre o trato gastrointestinal, devendo ser ingerido com refeição rica em gordura para facilitar sua absorção. O saquinavir sofre metabolismo de primeira passagem pela enzima CYP3A4 e atua tanto como inibidor quanto como substrato da enzima CYP3A4. A excreção ocorre principalmente nas fezes. A dose recomendada para adultos é de 400mg

duas vezes ao dia em associação com ritonavir 400mg duas vezes ao dia; ou 1000mg duas vezes ao dia em associação com ritonavir 100mg duas vezes ao dia (PATRICIA et al., 2010).

### Tipranavir

O tipranavir é um inibidor de protease com atividade contra o HIV-1 e HIV-2, sendo recomendado apenas no tratamento de pacientes adultos e pediátricos que já receberam tratamento, cujo HIV é resistente a um ou mais inibidores de protease. A combinação de tipranavir com a enfuvirtida melhora a taxa de resposta ao HIV. A biodisponibilidade é pequena, porém aumenta quando se ingere o tipranavir com uma refeição rica em gordura. O tipranavir é metabolizado pelo sistema microssomal hepático, sendo contra indicado em pacientes hepatopatas. A dose recomendada para adultos é de 600mg duas vezes ao dia em associação com ritonavir 100mg duas vezes ao dia; ou 500mg duas vezes ao dia em associação com ritonavir 200mg duas vezes ao dia (RIBERA et al., 2011).

O uso de tipranavir tem sido raramente associado à hepatotoxicidade fatal e hemorragia intracraniana, ou surgimento de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia (KORT et al., 2011). O tipranavir é dotado de propriedades anticoagulantes in vitro e in vivo, potencializados pelo uso da vitamina E. O tipranavir causa maior elevação nos níveis séricos de lipídeos e triglicerídeos que outros inibidores de proteases em decorrência da associação com doses elevadas do ritonavir. O tipranavir contém um radical sulfa, e cerca de 10% dos pacientes tratados relatam exantema transitório. A formulação atual contém uma elevada quantidade de vitamina E. Assim, os pacientes não devem fazer uso de suplementos contendo vitamina E pelo risco de hipervitaminose (BALAYSSAC et al., 2010).

### COMBINAÇÕES DE DOSE FIXA

Atualmente existem combinações de dose fixa que combinam três antiretrovirais de mais de uma classe em um único comprimido, permitindo que os pacientes sob tratamento utilizem um único comprimido uma vez por dia. No mercado estão disponíveis o Atripla® e o Eviplera®.

O Atripla® combina a emtricitabina (200mg), tenofovir (300mg) e efavirenze (600mg) num único comprimido, sendo utilizado uma vez por dia. Os efeitos secundários pelo seu uso incluem cansaço, alterações do sono, dificuldade de concentração, tontura, erupções cutâneas, náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, ansiedade, depressão, escurecimento da pele, níveis elevados de creatina quinase, níveis baixos de fosfato no sangue, fraqueza, dor de estômago, sonolência e flatulência. O Atripla® pode provocar confusão mental ou tonturas, sendo indicado sua ingestão antes de se deitar. Na Europa, recomenda-se o uso do Atripla® em jejum. A ingestão de refeições muito gordurosas aumenta a absorção do medicamento e o risco potencial de efeitos secundários. A resistência ao efavirenze provoca resistência ao nevirapina e ao rilpivirina (MOCROFT et al., 2014).

O Eviplera® combina a emtricitabina (200mg), rilpivirina (25mg) e tenofovir (300mg) num único comprimido, sendo utilizado uma vez ao dia juntamente com a ingestão de alimentos. Os efeitos secundários mais frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, insônia, dor de cabeça, fraqueza, erupções cutâneas, dor no estômago, cansaço, flatulência, alterações da função renal, aumento dos níveis séricos de creatina quinase, diminuição dos níveis séricos de fosfato e escurecimento da pele. O Eviplera® pode causar depressão (COZZI-LEPRI et al., 2014).

Efeitos secundários raros incluem alterações no ritmo cardíaco (prolongamento do intervalo QT). Medicamentos que alterem a acidez gástrica (antiácidos e inibidores de bomba de prótons) podem bloquear a via pela qual o

Eviplera® é absorvido. Os antagonistas dos recetores H2 devem ser utilizados 12 horas antes ou pelo menos quatro horas depois da ingestão do Eviplera®. Quando se utilizam medicamentos para a digestão ou suplementos contendo cálcio, é necessário esperar pelo menos duas horas ou ingeri-los quatro horas depois da ingestão do Eviplera®, pois estes impedem a absorção do medicamento (PÉREZ-HERNANDEZ et al., 2014).

### COMBINAÇÃO DE INIBIDORES NUCLEOSÍDEOS/NUCLEOTÍDEOS ANÁLOGOS DA TRANSCRIPTASE REVERSA

O Combivir® é um medicamento que combina zidovudina (300mg) e lamivudina (150 mg), devendo ser utilizado duas vezes ao dia, com ou sem a ingestão de alimentos. Os efeitos secundários mais frequentes incluem náuseas, vômitos, diarreia, cansaço, dor de cabeça, tontura, fraqueza, dor muscular, perda de apetite, febre, dor de estômago, alopecia, insônia, erupções cutâneas, corrimento nasal e dor articular (SULTAN, BENN, WATERS, 2014).

O Kivexa® combina lamivudina (300 mg) e abacavir (600 mg), e deve ser utilizado uma vez ao dia. O uso de nevirapina em conjunto com Kivexa® apresenta uma estratégia simples e eficaz de tratamento de pacientes portadores do HIV com baixa carga viral. O abacavir presente na composição do fármaco pode provocar uma reação de hipersensibilidade em pacientes portadores do antígeno leucocitário humano (HLA) B\*5701 (CABELLO ÚBEDA et al., 2011).

O Trizivir® combina lamivudina (150 mg), abacavir (300 mg) e zidovudina (300 mg) e deve ser utilizado duas vezes ao dia. A presença da zidovudina causa lipoatrofia, não devendo ser utilizado quando outras opções de tratamento estão disponíveis. O abacavir pode provocar reação de hipersensibilidade associada ao HLA B\*5701. Os efeitos secundários incluem náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça, dor de estômago, alopecia, febre, insônias, erupções cutâneas, cansaço, corrimento nasal, dor nas articulações, dor muscular e perda de apetite (SHEY et al., 2009).

O Truvada® combina entricitabina (200 mg) e tenofovir (300 mg), devendo ser utilizado uma vez ao dia, em jejum ou com a ingestão de alimentos. Os efeitos secundários incluem náuseas, vômitos, diarreia, tontura, dor de cabeça, erupções cutâneas, fraqueza, dor de estômago, cansaço, flatulência, aumento dos níveis séricos de creatina quinase, diminuição dos níveis séricos de fosfato e escurecimento da pele (MONTJANE, DLAMINI, DANDARA, 2018).

O Juluca® combina dolutegravir (52,6mg) e rilpivirina (27,5mg), devendo ser utilizado uma vez ao dia com a ingestão de alimentos. Se o Juluca® for co-administrado com rifabutina, deve-se utilizar um comprimido adicional de 25 mg de rilpivirina uma vez por dia com a ingestão de alimentos durante a duração da co-administração da rifabutina (CASADO et al., 2018).

Como o Juluca® é considerado um regime completo no tratamento da infecção pelo HIV, a coadministração com outros medicamentos anti-retrovirais para o tratamento da infecção pelo HIV-1 não é recomendada. Se o paciente faz uso de suplementos a base de cálcio ou ferro, Juluca deve ser ingerido quatro horas antes, ou seis horas depois da ingestão dos suplementos (CAPETTI et al., 2018). A combinação dolutegravir e rilpivirina é contraindicada em casos comprovados de hipersensibilidade prévia estes antiretrovirais. Os efeitos adversos de seu uso incluem reações cutâneas, diminuição do apetite, náuseas, dor abdominal, hepatotoxicidade, depressão, miosite, nefrolitíase, glomerulonefrite e perda de resposta virológica pela interação com outros medicamentos (CAPETTI et al., 2017).

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em função do aumento do número de casos de HIV/AIDS nos últimos anos, e pelo uso irregular dos antirretrovirais, novos casos de resistência intrínseca tem surgido, levando a busca de novos medicamentos e de novas combinações de medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ASHKENAZI A, WEXLER-COHEN Y, SHAI Y. Multifaceted action of fuseon as virus-cell membrane fusion inhibitor. *Biochim Biophys Acta*. v.1808, n.10, p.2352-2358, 2011.
- BALAYSSAC E, et al., Adverse reactions of atazanavir, fosamprenavir and tipranavir in real life. *Therapie*. v.65, n.2, p.121-128, 2010.
- BASTOS MM, et al., Efavirenz a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor of first-generation: approaches based on its medicinal chemistry. *Eur J Med Chem*. v.108, p. 455-465, 2016.
- BAZIN GR, et al., Antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents: lessons learned in 30 years of the epidemic. *Cad Saude Public*. Rio de Janeiro. v.30, n.4, p.687-702, 2014.
- BAZZOLI C, et al., Intracellular pharmacokinetics of antiretroviral drugs in HIV-infected patients, and their correlation with drug action. *Clin Pharmacokinet*. v.49, n.1, p.17-45, 2010.
- BETANCOR G, et al., Clinical, virological and biochemical evidence supporting the Association of HIV-1 reverse transcriptase polymorphism R28K and thymidine analog resistance mutations M41L, L210W and T215Y in patients failing tenofovir/emtricitabine therapy. *Retrovirology*. v.13, n.9. p.68, 2012.
- BHATTI L, GLADSTEIN J. Once-daily nevirapine XR: a brief overview of the Safety and efficacy of a new formulation. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. v.11, n.6, p.369-373, 2012.
- BURKE MP, BORLAND KM, LITOSH VA. Base-modified nucleosides as chemotherapeutic agents: past and future. *Curr Top Med Chem*. v.16, n.11, p.1231-1241, 2016.
- CABELO-ÚBEDA A, et al., Efficacy and Safety of nevirapine+Kivexa (abacavir/lamivudine) as a simplification strategy for HIV patients with undetectable viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v.58, n.3, p.e95-e96, 2011.
- CAPETTI AF, et al., Dolutegravir plus rilpivirine dual therapy in treating HIV-1 infection. *Expert Opin Pharmacother*. v.19, n.1, p.65-77, 2018.
- CAPETTI AF, et al., Pharmacokinetic drug evaluation of dolutegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. v.13, n.11, p.1183-1192, 2017.
- CASADO JL, et al., Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018. doi: 10.1080/17512433.2018.1478726.
- COZZI-LEPRI A, et al., Determinants of use of the fixed dose combination emtricitabine/rilpivirine/tenofovir (Eviplera) in HIV-infected persons receiving care in Italy. *J Int AIDS Soc*. v.17, n.4, p.19775, 2014.
- CRESSEY TR, et al., Assessment of nevirapine prophylactic and therapeutic dosing regimens for neonates. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v.75, n.5, p.554-560, 2017.
- CRUCIANI M, et al., Virological efficacy of abacavir. Systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. v.69, n.12, p.3169-3180, 2014.
- CUNICO W, GOMES CRB, LELLASCO JR WT. HIV-Highlights in drug research. *Quim Nova*. v.31, n.8, p.2111-2117, 2008.
- CVETKOVIC RS, GOA KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. v.63, n.8, p.769-802, 2003.

DE CLERQ E, New developments in anti-HIV chemotherapy. *Biochim Biophys Acta*. v.1587, n.2-3, p.258-275, 2002.

DE CLERQ E. New developments in anti-HIV chemotherapy. *Curr Med Chem*. v.8, n.13, p.1543-1572, 2001.

DIPHOKO T, et al., Prevalence of rilpivirine and etravirine resistance mutations in HIV-1 subtype C-infected patients failing nevirapine or efavirenz-based combination antiretroviral therapy in Botswana. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018. doi.10.1089/AID.2017.0135.

DUAN J, et al., Evaluation of atazanavir and darunavir interactions with lipids for developing pH-responsive anti-HIV drug combination nanoparticles. *J Pharm Sci*. v.103, n.8, p.2520-2529, 2014.

FERREIRA RCS, RIFFEL A, SANT'ANA AEG. HIV: Replication mechanism, pharmacological targets and inhibition by products derive from plants. *Quim Nova*. v.33, n.8, p.1743-1755, 2010.

FRANCONI I, GUARALDI G. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection in the older patient: What can be recommended? *Drugs Aging*. 2018. doi: 10.1007/s40266-018-0553-3.

FRANSSEN RM, et al., Didanosine, a new antiretroviral drug. Review. *Pharm Weekbl Sci*. v.14, n.5, p.297-304, 1992.

FRIEDRICH L, et al., Vertical transmission of HIV: a review. *Bol Cient Ped*. v.5, n.3, p.81-86, 2016.

GARCIA FG, ESTEVEZ MA, SUAY VG. Chemical characteristics, mechanism of action and antiviral activity. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. v.27, Suppl 2, p.2-5, 2009.

GIBSON RM, et al., Sensitive detection of HIV-1 resistance to zidovudine and impact on treatment outcomes in low-to middle-income countries. *Infect Dis Poverty*. v.6, n.1, p.163, 2017.

HAKIM JG, et al., Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. v.18, n.1, p.47-57, 2018.

HOUSSAINI A, et al., Scoring methods for building genotypic scores: an application to didanosine resistance in a large derivation set. *PLoS One*. v.8, n.3, p.e559014, 2013.

JACKSON A, et al., Plasma and intracellular pharmacokinetics of darunavir/ritonavir once daily and raltegravir once and twice daily in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. v.58, n.5, p.450-457, 2011.

KORT JJ, et al., Effects of tipranavir, darunavir, and ritonavir on platelet function, coagulation, and fibrinolysis in health volunteers. *Curr HIV Res*. v.9, n.4, p.237-246, 2011.

LAGANE B, GARCIA-PEREZ J, KELLENBERGER E. Modeling the allosteric modulation of CCR5 function by maraviroc. *Drug Discov Today Technol*. v.10, n.2, p.e297-e305, 2013.

LEE CY, et al., Efficacy and Safety of switching from nevirapine immediate-release twice daily to nevirapine extended-release once daily in virologically suppressed HIV-infection patients: a retrospective study in Taiwan. *BMC Infect Dis*. v.17, n.1, p.261, 2017.

MA et al., Pharmacokinetic drug interactions with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. v.1, n.3, p. 473-785, 2005.

- MANFREDI R, et al., Raltegravir use prospectively assessed in a major HIV outpatient clinic in Italy: sample population, virological-immunological activity, and tolerability profile. *Infez Med.* v.22, n.4, p.288-295, 2014.
- MATEO MG, et al., Stavudine extended release (once-daily, Bristol-Myers Squibb) for the treatment of HIV/AIDS. *Expert Opin Pharmacother.* v.14, n.8, p.1055-1064, 2013.
- MELO EB, BRUNI AT, FERREIRA MC. HIV-integrase inhibitors: potential pharmacological approach for AIDS therapy. *Quim Nova.* v.29, n.3, p.555-562, 2006.
- MENÉNDEZ-ARIAS L, ÁLVAREZ M, PACHECO B. Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase mechanism of action and resistance. *Curr Opin Virol.* v.8, p.1-9, 2014.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de atenção a saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Volume I. Série A. Normas e manuais técnicos. 2ª edição, p.1-610, 2010.
- MIRZA RA, TURIANSKY GW. Enfuvirtide and cutaneous injection-site reactions. *J Drugs Dermatol.* v.11, n.10, p.e35-e38, 2012.
- MOCROFT A, et al., A survey of ATRIPLA use in clinical practice as first-line therapy in HIV-positive persons in Europe. *Infection.* v.42, n.4, p.757-762, 2014.
- MONTJANE K, DLAMINI S, DANDARA C. Truvada (emtricitabine/tenofovir) pre-exposure prophylaxis roll-out among South African university students: lots of positives, but let us keep an eye on possible surprises. *S Afri Med J.* v.108, n.2, p.79-81, 2018.
- MOUSCADET JF, TCHERTANOV L. Raltegravir: molecular basis of its mechanism of action. *Eur J Med Res.* v.14, Suppl. 3-5, p.5-16, 2009.
- MOYLE GJ, GAZZARD BG. Finding a role for zalcitabine in the HAART era. *Antivir Ther.* v.3, n.3, p.125-137, 1998.
- OLMO M, POSZAMCZER D. A review of nelfinavir for the treatment of HIV infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* v.2, n.2, p.285-300, 2006.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Diretrizes consolidadas sobre o uso de medicamentos antirretrovirais para tratamento e prevenção da infecção pelo HIV. Resumo das principais características e recomendações. p.1-16, 2013.
- PANAGOPOULOS P, et al., Hyperbilirubinemia in atazanavir treated HIV-infected patients: the impact of the UGT1A1\*28 allele. *Pharmacogenomics Pers Med.* v.20, p.205-208, 2017.
- PATRICIA E, et al., Saquinavir/ritonavir monotherapy as a new nucleoside-sparing maintenance strategy in long-term virologically suppressed HIV-infected patients. *Curr HIV Res.* v.8, n.6, p.467-470, 2010.
- PÉREZ-HERNANDEZ IA, et al., Lipid changes in HIV-patients switching to the coformulated single tablet FTC/RPV/TDF (Eviplera®). Efficacy and Safety analysis. GeSida Study 8114. *J Int AIDS Soc.* v.17, n.4, p.19795, 2014.
- PERNAS B, et al., Long-term clinical experience with darunavir (2007-2015) in a large cohort of HIV-infected patients in Spain. *J Med Virol.* v.88, n.12, p.2125-2131, 2016.
- PEZZANI MD, et al., Abacavir-induced liver toxicity. *Braz J Infect Dis.* v.20, n.5, p.502-504, 2016.
- PSICHOGIOU M, et al., Recent advances in antiretroviral agents: potent integrase inhibitors. *Curr Pharm Des.* v.23, n.18, p.2552-2567, 2017.
- RIBERA E, et al., Characteristics of antiretroviral drugs. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* v.29, n.5, p.362-391, 2011.



- RIBERA E, PODZAMCZER D. Mechanisms of action, pharmacology and interactions of dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. v.33, Suppl.1, p.2-8, 2015.
- RUBBENS J, et al., Gastrointestinal dissolution, supersaturation and precipitation of the weak base indinavir in healthy volunteers. *Eur J Pharm Biopharm*. v.109, p.112-129, 2016.
- SEIBERT AS, et al., Natural selection on the gag, pol, and env genes of human immunodeficiency virus 1 (HIV-1). *Mol Biol Evol*. v.12, n.5, p. 803-813, 1995.
- SHAFFER RW. Human immunodeficiency virus type 1 drug resistance mutations update. *J Infect Dis*. v.216, Suppl.9, p. S843-846, 2017.
- SHEY M, et al., A combination drug of abacavir-lamivudine-zidovudine (Trizivir) for treatment HIV-infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. v.8, n.3, p.CD005481, 2009.
- SOUZA J, STORPIRTIS S. Atividade anti-retroviral e propriedades farmacocinéticas da associação entre lamivudina e zidovudina. *Braz J Pharma Sci*. v.40, n.1, p.9-19, 2004.
- STEEGEN K, et al., High-level cross-resistance to didanosine observed in South African children failing on abacavir or stavudine-based 1st-line regimen. *PLoS One*. v.9, n.5, p.e97067, 2014.
- SULTAN B, BEEN P, WATERS L. Current perspectives in HIV pos-exposure prophylaxis. *HIV AIDS (Auckl)*. v.6, p.147-158, 2014.
- TIBÚRCIO AS, SALLES RS, PASSOS FDL. HIV-1 superinfection: a brief literature revision. *J Bras Doencas Sex Transm*. v.22, n.1, p.16-21, 2010.
- VERLOES R, et al., Safety, tolerability and pharmacokinetics of rilpivirine following administration of a long-acting formulation in healthy volunteers. *HIV Med*. v.16, n.8, p.477-484, 2015.
- VICINA P. Rilpivirine: the key for long-term success. *AIDS Rev*. v.19, n.3, p.156-166, 2017.
- WOOD R, et al., Long-term safety study of fosamprenavir-containing regimens in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials*. v.14, n.5, p.183-191, 2013.
- XU F, et al., Current status of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 entry inhibitors and HIV therapy. *Curr Drug Metab*. v.18, n.8, p.769-781, 2017.