

FIOCRUZ

FERNANDO ALVES JOTA

OS ANTIRRETROVIRAIS ATRAVÉS DA HISTÓRIA, DA DESCOBERTA ATÉ OS DIAS  
ATUAIS

Rio de Janeiro

2011

FERNANDO ALVES JOTA

OS ANTIRRETROVIRAIS ATRAVÉS DA HISTÓRIA, DA DESCOBERTA ATÉ OS DIAS  
ATUAIS

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Ssensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Eliane Matos dos Santos

Rio de Janeiro

2011

FERNANDO ALVES JOTA

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas

Orientadora: Profa. Eliane Matos dos Santos

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Eliane Matos dos Santos

Orientadora

---

Profa. Janaína de Pina Carvalho

---

Prof. Ricardo Cristiano de Souza Brum

Aos meus pais pelo amor e dedicação incondicional.

Aos meus irmãos pelo carinho e todo apoio.

A Aline que sempre esteve comigo  
dedicando tempo, amor e amizade.

## **AGRADECIMENTOS**

À Dr<sup>a</sup>. Eliane Matos dos Santos pela orientação na elaboração desta monografia.

À Ranbaxy Farmacêutica pela flexibilidade nos meus horários durante toda a pós-graduação.

À minha noiva Aline Fonseca Pereira de Souza, pelo apoio e paciência durante todos esses anos juntos.

A neve e as tempestades matam as flores, mas nada podem contra as sementes.

Khalil Gibran

## RESUMO

Ao final de 2008 estimou-se que existiam cerca de 33,4 milhões de indivíduos infectados pelo HIV em todo o mundo, sendo a África a região mais atingida, seguido pela Ásia. De acordo com essas estimativas, a AIDS situava-se como a quarta principal causa de óbito em todo o mundo. Foram notificados no Brasil, desde o início da epidemia, 506.499 casos de AIDS e 205.409 óbitos, até junho de 2008. Diferentes estratégias terapêuticas foram criadas através do uso de combinações entre estas classes de drogas, na tentativa de minimizar este problema de saúde pública. Aproximadamente 181 mil pacientes estão recebendo o tratamento antirretroviral no Brasil. Além disso, atualmente dezessete antirretrovirais são distribuídos gratuitamente, entre os quais estão a Zidovudina, o Efavirenz, a Lamivudina, o Abacavir, o Atazanavir, a Didanosina, a Estavudina, o Indinavir, o Lopinavir/Ritonavir, o Nelfinavir, a Nevirapina, o Ritonavir, o Saquinavir, o Amprenavir, o Tenofovir, o Darunavir e a Enfuvirtina. Existem sete classes principais de drogas disponíveis e aprovadas para o tratamento do HIV atualmente; dentre elas estão os Inibidores de Entrada, Inibidores de Integrase, Inibidores da Protease, Análogos de Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa, Análogos de Nucleotídeos Inibidores da Transcriptase Reversa, Não Análogos de Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa, e os Inibidores de Maturação. O primeiro antirretroviral a ser lançado foi a zidovudina, que foi lançado em 1987, sob o nome comercial de Retrovir<sup>®</sup>, pelo laboratório GlaxoSmithKline. Depois vieram a didanosina (Videx<sup>®</sup>) em 1991, e a zalcitabina (Hivid<sup>®</sup>) em 1992. Nesses 30 anos de epidemia de AIDS, 60 milhões de pessoas já foram infectadas em todo o mundo, sendo que 25 milhões já morreram. Houve progressos consideráveis, como a descoberta da origem da doença, compreensão dos mecanismos do vírus, e desenvolvimento de tratamentos que permitem que pessoas infectadas tenham expectativas de vida semelhante à pessoas não infectadas. Os tratamentos foram simplificados, melhorando a adesão. Houve praticamente a eliminação na transmissão entre mãe e filho. Infelizmente em todo o mundo, apenas uma pessoa é tratada para cada cinco que precisam de tratamento. O HIV continua sendo marcada pela ignorância, discriminação e rejeição. Somente com o fim da discriminação, o uso de preservativo e o tratamento de todos os contaminados, poderá haver o controle da epidemia mais letal da história. Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento histórico a respeito dos antirretrovirais disponíveis no mercado mundial, a fim de se analisar o progresso no tratamento do HIV, servindo como base para tratamentos futuros.

Palavras – chave: AIDS, HIV, antirretrovirais.

## ABSTRACT

In 2008 it was estimated that there were about 33.4 million of HIV-infected individuals worldwide, with Africa the worst affected region, followed by Asia. According to these estimates, AIDS was the fourth leading cause of death worldwide. Were reported in Brazil since the beginning of the epidemic, 506,499 cases of AIDS and 205,409 deaths until June 2008. Different therapeutic strategies were created by the use of combinations of these classes of drugs in an attempt to alleviate this public health problem. Approximately 181,000 patients are receiving antiretroviral treatment in Brazil. Moreover, now seventeen antiretrovirals are distributed free, among which are zidovudine, efavirenz, lamivudine, abacavir, atazanavir, didanosine, stavudine, indinavir, lopinavir / ritonavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir, amprenavir, tenofovir, darunavir and enfuvirtina. There are seven main classes of drugs available and approved for HIV treatment today, among these are the entry inhibitors, integrase inhibitors, protease inhibitors, nucleoside reverse transcriptase inhibitors, nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, no analogues of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors, and maturation inhibitors. The first antiretroviral to be released was zidovudine, which was launched in 1987 under the trade name Retrovir<sup>®</sup> by GlaxoSmithKline. Then came didanosine (Videx<sup>®</sup>) in 1991, and zalcitabine (Hivid<sup>®</sup>) in 1992. In those 30 years of the AIDS epidemic, 60 million people have been infected worldwide, of which 25 million have died. There have been considerable progress, as the discovery of the origin of the disease, understanding the mechanisms of viruses, development of treatments that allow that infected people have life expectancies similar to uninfected people. The treatments were simplified, improving adherence. There was virtually eliminate the transmission between mother and child. Unfortunately in the world, only one person is treated for every five who need treatment. HIV continues to be marked by ignorance, discrimination and rejection. Only by ending the discrimination, the use of condoms and treatment of all contaminated, there may be control of the deadliest epidemic in history. This study aims to make a historical overview about the available antiretroviral drugs in the world market, in order to review progress in the treatment of HIV, serving as a basis for future treatments.

Key words: AIDS, VIH, antirretroviral.



## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Desenho esquemático do HIV-1.....pág.22
- Figura 2:** Desenho esquemático da replicação do HIV.....pág.28
- Figura 3:** Desenho esquemático dos pontos de ação dos antirretrovirais.....pág.30
- Figura 4:** Estrutura química do darunavir.....pág.35
- Figura 5:** Estrutura química do maraviroque.....pág.37
- Figura 6:** Estrutura química do raltegravir.....pág.40
- Figura 7:** Estrutura química do amprenavir.....pág.44
- Figura 8:** Estrutura química do tipranavir.....pág.46
- Figura 9:** Estrutura química do indinavir.....pág.48
- Figura 10:** Estrutura química do saquinavir.....pág.50
- Figura 11:** Estrutura química do lopinavir.....pág.52
- Figura 12:** Estrutura química do ritonavir.....pág.54
- Figura 13:** Estrutura química do fosamprenavir.....pág.55

<b>Figura 14:</b> Estrutura química do darunavir.....	pág.56
<b>Figura 15:</b> Estrutura química do atazanavir.....	pág.58
<b>Figura 16:</b> Estrutura química do nelfinavir.....	pág.60
<b>Figura 17:</b> Estrutura química da zidovudina.....	pág.66
<b>Figura 18:</b> Estrutura da lamivudina (3TC).....	pág.68
<b>Figura 19:</b> Estrutura química da emtricitabina.....	pág.70
<b>Figura 20:</b> Estrutura química do abacavir.....	pág.72
<b>Figura 21:</b> Estrutura química do zalcitabina.....	pág.74
<b>Figura 22:</b> Estrutura química da didanosina.....	pág.77
<b>Figura 23:</b> Estrutura química da estavudina.....	pág.79
<b>Figura 24:</b> Estrutura química do disoproxilfumarato de tenofovir.....	pág.82
<b>Figura 25:</b> Estrutura química da nevirapina.....	pág.85
<b>Figura 26:</b> Estrutura química da etravirina.....	pág.87
<b>Figura 27:</b> Estrutura química da delavirdina.....	pág.89
<b>Figura 28:</b> Estrutura química do efavirenz.....	pág.91

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** Lista do antirretroviral inibidor de Fusão aprovado pela FDA com seu respectivo nome comercial, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.33

**Tabela 2:** Lista do antirretroviral inibidor de entrada – antagonista do co-receptor-CCR5 aprovado pela FDA com seu respectivo nome comercial, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.33

**Tabela 3:** Lista de antirretrovirais inibidores da integrase aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.38

**Tabela 4:** Lista de antirretrovirais inibidores da protease aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.42

**Tabela 5:** Lista de antirretrovirais análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.62

**Tabela 6:** Lista de antirretrovirais análogos de nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.80

**Tabela 7:** : Lista de antirretrovirais não análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.....pág.83

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ARV - Antirretroviral

FDA – Food and Drug Administration

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

® - Marca Registrada

EI – Inibidores de Entrada

II – Inibidores de Integrase

PI – Inibidores da Protease

NRTI – Análogos de Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa

NtRTI – Análogos de Nucleotídeos Inibidores da Transcriptase Reversa

NNRTI – Não Análogos de Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa

MI – Inibidores de Maturação

AZT – Zidovudina

EFV – Efavirenz

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

ATV – Atazanavir

ddl – Didanosina

d4T – Estavudina

IDV – Indinavir

LPV/r – Lopinavir/Ritonavir

NFV – Nelfinavir

NVP - Nevirapina

RTV – Ritonavir

SQV – Saquinavir

APV – Amprenavir

TDF – Tenofovir

DRV – Darunavir

ENF – Enfuvirtina

TR – Transcriptase Reversa

HAART – advento da terapia antirretroviral altamente potente

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	17
<b>2. OBJETIVO</b> .....	19
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	19
<b>4. CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS HIV</b> .....	20
<b>4.1. CICLO VIRAL: ETAPA INICIAL (EARLY PHASE)</b> .....	23
<b>4.1.1. ADSORÇÃO, FUSÃO E DESNUDAMENTO</b> .....	23
<b>4.1.2. TRANSCRIÇÃO REVERSA E INTEGRAÇÃO DO GENOMA VIRAL NA CÉLULA HOSPEDEIRA</b> .....	24
<b>4.2. CICLO VIRAL: ETAPA FINAL (LATE PHASE)</b> .....	25
<b>4.2.1. SÍNTESE DAS POLIPROTEÍNAS VIRAIS: ENV, GAG E GAG-POL</b> .....	26
<b>4.2.2. MONTAGEM DA PARTÍCULA VIRAL</b> .....	26
<b>4.2.3. BROTAMENTO E MATURAÇÃO</b> .....	27
<b>5. DROGAS ANTIRRETROVIRAIS</b> .....	28
<b>5.1. INIBIDORES DE ENTRADA (EI)</b> .....	31
<b>5.1.1. ENFUVIRTIDA (ENF)</b> .....	34
<b>5.1.2. MARAVIROQUE</b> .....	36
<b>5.2. INIBIDORES DA INTEGRASE (II)</b> .....	38
<b>5.2.1. RALTEGRAVIR</b> .....	39
<b>5.3. INIBIDORES DA PROTEASE (PI)</b> .....	41
<b>5.3.1. AMPRENAVIR</b> .....	43
<b>5.3.2. TIPRANAVIR</b> .....	45

<b>5.3.3. INDINAVIR</b> .....	47
<b>5.3.4. SAQUINAVIR</b> .....	49
<b>5.3.5. LOPINAVIR</b> .....	51
<b>5.3.6. RITONAVIR</b> .....	53
<b>5.3.7. FOSAMPRENAVIR</b> .....	55
<b>5.3.8. DARUNAVIR</b> .....	56
<b>5.3.9. ATAZANAVIR</b> .....	57
<b>5.3.10. NELFINAVIR</b> .....	59
<b>5.4. INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA</b> .....	61
<b>5.4.1. ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NRTI)</b> .....	61
<b>5.4.1.1. ZIDOVUDINA</b> .....	63
<b>5.4.1.2. LAMIVUDINA</b> .....	67
<b>5.4.1.3. EMTRICITABINA</b> .....	69
<b>5.4.1.4. ABACAVIR</b> .....	71
<b>5.4.1.5. ZALCITABINA</b> .....	73
<b>5.4.1.6. DIDANOSINA</b> .....	75
<b>5.4.1.7. ESTAVUDINA</b> .....	78
<b>5.4.2. ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NtRTI)</b> .....	80
<b>5.4.2.1. TENOFOVIR</b> .....	81
<b>5.4.3. NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NNRTI)</b> .....	83

<b>5.4.3.1. NEVIRAPINA</b> .....	84
<b>5.4.3.1. ETRAVIRINA</b> .....	86
<b>5.4.3.1. DELAVIRDINA</b> .....	88
<b>5.4.3.1. EFAVIRENZ</b> .....	90
<b>5.5. INIBIDORES DE MATURAÇÃO (MI)</b> .....	92
<b>5.6. MULTI-CLASSE, COMBINAÇÃO DE PRODUTOS</b> .....	92
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	93
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	94



## 1. INTRODUÇÃO

A epidemia da infecção pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) é um fenômeno dinâmico que envolve progressivamente mais segmentos da população e sua forma de ocorrência nas diferentes regiões do mundo depende do comportamento humano, individual e coletivo (WOOD, 2002). Devido às desigualdades regionais e sociais no Brasil, a propagação da infecção pelo HIV apresenta dimensões que ocasionam transformações significativas em seu perfil epidemiológico (BRITO, 2001).

Ao final de 2008 estimou-se que existiam cerca de 33,4 milhões de indivíduos infectados pelo HIV em todo o mundo, sendo a África a região mais atingida, com 67% do total, seguido pela Ásia, com 14%. Os países mais atingidos nas Américas pela epidemia são os Estados Unidos e o Brasil. De acordo com essas estimativas, a Aids situava-se como a quarta principal causa de óbito em todo o mundo (UNAIDS, 2009).

Foram notificados no Brasil, desde o início da epidemia, 506.499 casos de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) e 205.409 óbitos, até junho de 2008. Até 1998 houve um crescimento acelerado na taxa de incidência, alcançando a taxa máxima de incidência de 20,7 por 100.000 habitantes em 2003, com posterior redução. Do total de casos notificados, até junho de 2008, 66% foram do sexo masculino e, em 2003, 84% dos casos estava concentrado na faixa etária de 20 a 49 anos; a razão homens/mulheres reduziu-se de 15,0 por 1 em 1986 para 1,5 por 1 em 2006. A taxa de mortalidade declinou de 9,7 em 1995 para 6,0 por 100.000 habitantes em 2006. Em 2004 estimou-se que a prevalência da infecção pelo HIV fosse 0,6% entre a população

de 15 a 49 anos e que entre 300 e 400 mil pessoas não saberiam de sua condição de infectadas pelo HIV (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os dados epidemiológicos mostram que, apesar do Brasil ser um país em desenvolvimento, este vem se destacando no controle da epidemia, principalmente no que se refere à diminuição da prevalência entre os usuários de drogas injetáveis, um dos grupos de maior risco de contaminação. Este fato é decorrente do desempenho do governo brasileiro, através do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS do Ministério da Saúde (PN-DST/AIDS e HEPATITES VIRAIS/MS), no monitoramento da epidemia e da garantia do acesso gratuito dos pacientes aos antirretrovirais (ARV) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a).

Avanços sobre o conhecimento da dinâmica viral e celular e a respeito dos mecanismos de resistência viral no decorrer da epidemia da AIDS permitiram o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, possibilitando o controle clínico da AIDS e resultando em uma considerável queda na morbi-mortalidade (BAXTER, 2000; COHEN, 2002b; DURANT, 1999; MONTANER, 2005).

O primeiro antirretroviral a ser lançado foi a zidovudina, que foi lançado em 1987, sob o nome comercial de Retrovir<sup>®</sup>, pelo laboratório GlaxoSmithKline. Depois vieram a didanosina (Videx<sup>®</sup>) em 1991, e a zalcitabina (Hivid<sup>®</sup>) em 1992 (FDA, 2011).

## 2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento histórico a respeito dos antirretrovirais disponíveis no mercado mundial, a fim de se analisar o progresso no tratamento do HIV, servindo como base para tratamentos futuros.

## 3. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca bibliográfica por livros e artigos científicos completos na base de dados ISI Web of Knowledge, Science Direct, Web of Science, Scirus e Scielo. As buscas foram realizadas pelas palavras chaves: “Antirretroviral”, “HIV” e “AIDS”.

#### 4. CARACTERÍSTICAS DO VÍRUS HIV

Enquanto um vírus convencional é composto por ácido nucléico e capsídeo protéico, o HIV é considerado um vírus complexo por apresentar um envoltório de natureza lipoglicoprotéica, denominado envelope (Figura 1). O envelope constitui-se de uma região voltada para o interior do vírus e outra externa, responsável pela afinidade com receptores celulares. Na região externa, que equivale à superfície do vírus, são encontradas 72 projeções contendo trímeros ou tetrâmeros de duas glicoproteínas: gp120 e gp41. A gp120 ou proteína externa da superfície prende-se ao vírus através de interações com a gp41 ou proteína transmembrana. É na gp120 que são encontrados os sítios de ligação aos receptores celulares e, portanto, importantes domínios a serem neutralizados com finalidade de se interromper o ciclo viral. O complexo gp120-gp41 encontra-se mergulhado numa dupla cadeia lipídica derivada das membranas da célula hospedeira e onde estão também inúmeras proteínas celulares, incluindo antígenos de histocompatibilidade, actina e ubiquitina (TURNER & SUMMERS, 1999).

Internamente, o envelope é composto por uma capa protéica em que a proteína p17 está ligada ao ácido mirístico. Essa capa é responsável por fornecer a matriz, vital para a integridade do vírion (partícula viral completa), além de aparentemente ser necessária para a incorporação das proteínas do envelope nos vírions maduros (TURNER & SUMMERS, 1999).

Envolto pelo envelope encontra-se o nucleocapsídeo que corresponde ao conjunto formado pelo capsídeo e pelo material genético. O nucleocapsídeo possui um

formato cônico, típico dos lentivirus, e é formado pela proteína p24, além das proteínas p6 e p9, essas últimas associadas ao material genético (TURNER & SUMMERS, 1999).

Como nos demais retrovírus, o genoma do HIV é composto por duas fitas simples de RNA, positivas e idênticas entre si. Intimamente associadas a essas fitas de RNA, são encontradas três importantes enzimas virais, a transcriptase reversa, a integrase e a protease, as proteínas acessórias nef, vif e vpr além das já mencionadas proteínas do nucleocapsídeo, p6 e p9 (TURNER & SUMMERS, 1999).

O genoma do HIV tem, aproximadamente 9,8 Kb, com 9 genes que apresentam diversas possibilidades de processamentos alternativos, o que permite a síntese de um grande número de diferentes polipeptídeos, proteínas e enzimas. Três desses genes são comuns a todos os retrovírus: gag, pol e env, e codificam importantes enzimas e proteínas participantes diretas da estrutura do vírus ou de seu ciclo. Os demais genes são regulatórios (tat e ver) e acessórios (nef, vif, vpr e vpu). Nas extremidades 5' e 3' encontram-se longas seqüências repetidas ou LTRs (long terminal repeats) (TURNER & SUMMERS, 1999).

Os retrovírus dependem de recursos da célula hospedeira para a replicação e o acesso a estes recursos pode estar limitado a uma fase particular do ciclo celular. Observações *in vitro* mostram que a expressão gênica do HIV causa a interrupção do ciclo celular na fase G2 de uma grande variedade de células, de linfócitos T a leveduras (JOWETT, 1995; ELDER, 2001). Um importante fator celular é a densidade do receptor CD4 e dos co-receptores CXCR4 e CCR5 na superfície das células-alvos. Este conjunto de receptores é necessário para a fusão do envelope viral em células-alvo, podendo ser

limitantes para a infecção *in vivo* e *in vitro*. A diminuição de CD4, mediada por proteínas virais Nef, Env e Vpu, e dos co-receptores facilita a replicação viral por interferir em várias conseqüências indesejáveis para o vírus, como indução de sinais pró-apoptose pela CD4, redução da infectividade pela incorporação de receptores de superfície no envelope viral e super infecção pelo vírus HIV, fenômeno que seria tóxico para a célula (WILDUM, 2006).

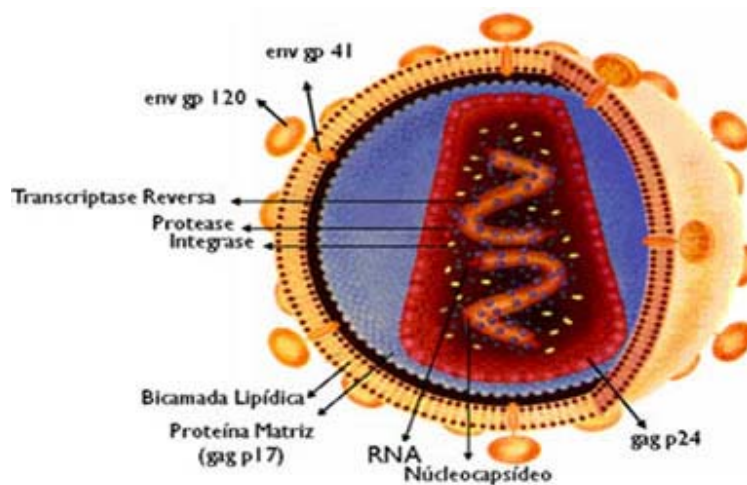


Figura 1: Desenho esquemático do HIV-1. Fonte: (BISMARA, 2006)

#### 4.1. CICLO VIRAL: ETAPA INICIAL (*EARLY PHASE*)

O ciclo replicativo do HIV (Figura 2) ocorre em duas etapas. A etapa inicial (*early phase*) envolve os processos de adsorção, fusão, desnudamento, transcrição reversa e integração do genoma viral ao genoma da célula hospedeira (formação do provirus). A etapa final (*late phase*) caracteriza-se pela expressão regulada do genoma proviral integrado e todos os processos que levam à montagem e maturação do vírus, incluindo os próprios eventos de montagem e maturação (TURNER & SUMMERS, 1999).

##### 4.1.1. ADSORÇÃO, FUSÃO E DESNUDAMENTO

A adsorção é o processo de interação do envelope viral com receptores específicos da superfície da célula (Figura 2). Participam deste processo as duas glicoproteínas do envelope, gp120 e gp41, que formam unidades funcionais triméricas. Cada uma dessas unidades é composta por três moléculas da gp120 expostas na superfície do vírion associadas a três moléculas da gp41 na superfície da célula-alvo. Esta unidade induz uma alteração conformacional nas proteínas do envelope que permite ao vírion ligar-se a receptores específicos na superfície da célula. O principal receptor é o CD4, mas além dele participam co-receptores de quimiocina que podem ser de dois tipos: CCR5 e CXCR4 (GREENE & PETERLIN, 2000).

A ligação entre gp120, CD4 e o receptor de quimiocina produz uma mudança radical na conformação da gp41. Arranjada como um trímero na membrana viral, esta

proteína se lança projetando três domínios de fusão de peptídeos que se prendem à dupla camada lipídica da célula, formando uma estrutura em forma de grampo que une as duas membranas, celular e do envelope. A fusão dessas membranas leva à liberação do conteúdo viral no interior da célula através de um processo denominado desnudamento (GREENE & PETERLIN, 2000).

O conteúdo viral que efetivamente entra na célula é composto pelo complexo ribonucleoprotéico (duas fitas de RNA, proteínas estabilizadoras e tRNA), transcriptase reversa, integrase, protease e algumas proteínas acessórias, Nef, Vif e Vpr (GREENE & PETERLIN, 2000).

#### 4.1.2. TRANSCRIÇÃO REVERSA E INTEGRAÇÃO DO GENOMA VIRAL NA CÉLULA HOSPEDEIRA

No citoplasma da célula-hospedeira, ocorre o processo de transcrição reversa que consiste na síntese de DNA a partir do RNA genômico viral (Figura 2). Essa reação é catalizada pela enzima Transcriptase Reversa (TR) e utiliza um tRNA viral ou celular como primer. Cada fita de RNA é transcrita em uma fita negativa de DNA (cDNA). A TR também atua como ribonuclease H degradando o RNA viral, além de conduzir a síntese da fita positiva do DNA (TURNER & SUMMERS, 1999).

O DNA viral final é constituído por cadeia dupla e pode ter dois destinos: permanecer no citoplasma na forma circular não integrada ou ser ativamente transportado para o núcleo da célula. No segundo caso, o DNA viral faz parte de um



complexo de pré-integração constituído por uma matriz, pela enzima integrase e pela proteína Vpr. A integrase catalisa uma clivagem endonucleolítica chamada processamento da extremidade 3'. Durante este processo, dois nucleotídeos são removidos da extremidade 3' de cada uma das duas fitas de DNA viral. Após o complexo de pré-integração ter cruzado a membrana nuclear da célula hospedeira, propiciando o contato com o DNA hospedeiro, a integrase catalisa um processo conhecido como transferência de cadeia de DNA. A integrase cliva a cadeia de DNA hospedeiro e une a extremidade 3' do DNA viral à extremidade 5' do DNA hospedeiro. Finalmente, enzimas celulares reparam a cadeia de DNA, resultando numa total integração do DNA viral ao DNA hospedeiro (TURNER & SUMMERS, 1999).

#### 4.2. CICLO VIRAL: ETAPA FINAL (*LATE PHASE*)

A expressão gênica tem início com a síntese de transcritos (mRNAs) processados ou não que são transportados por translação para fora do núcleo (Figura 2). As primeiras moléculas de RNA processadas são as que codificam as proteínas regulatórias Tat, Ver e Nef (TURNER & SUMMERS, 1999).

A proteína Tat é uma importante ativadora dos processos transcricionais, enquanto Ver é responsável por mediar a saída de mRNAs não processados (idênticos ao RNA viral) e mRNAs com um único processamento. Em ambas as situações, os transcritos contêm informações necessárias para a síntese e empacotamento no

citoplasma das proteínas Gag e Gag-Pol e das proteínas Env, Vpu, Vif e Vpr (TURNER & SUMMERS, 1999).

#### 4.2.1. SÍNTESE DAS POLIPROTEÍNAS VIRAIS: ENV, GAG E GAG-POL

A síntese da poliproteína precursora das proteínas do envelope – Env (gp160) ocorre nas membranas do Retículo Endoplasmático Rugoso, utilizando o código processado do gene Env. A poliproteína Env sofre uma transformação pós-translacional no retículo e uma clivagem no aparelho golgiensi para produzir o complexo glicoproteína trimétrica (gp41-gp120)<sub>3</sub>. Este complexo é então transportado para a membrana celular para o início da montagem do vírus. Moléculas de RNA não processadas (idêntico ao RNA viral) são traduzidas em poliproteínas Gag e Gag-Pol nos ribossomos livres (TURNER & SUMMERS, 1999).

#### 4.2.2. MONTAGEM DA PARTÍCULA VIRAL

Moléculas de poliproteínas virais (Gag e Gag-Pol) reúnem-se a duas moléculas de mRNA não processado no citoplasma e migram para as regiões de acúmulo de glicoproteínas do complexo (gp41+gp120)<sub>3</sub>. O domínio miristilado das poliproteínas Gag direciona uma ligação com a membrana celular e interage com a cauda citoplasmática da gp41. Aproximadamente 1200 a 2000 cópias de Gag se aproximam para formar uma

partícula imatura que empacota as duas cópias do mRNA não processado (TURNER & SUMMERS, 1999).

#### 4.2.3. BROTAMENTO E MATURAÇÃO

A partícula imatura sai da célula por processo de brotamento (Figura 2). O ambiente extracelular é propício para a auto-ativação da protease. Uma vez ativada, ela promove a clivagem dos precursores Gag e Gag-Pol durante a maturação. A produção de vírus infeccioso depende do *assembly* de vários elementos estruturais fora da célula hospedeira. A ativação da protease dentro da célula levaria à clivagem das poliproteínas e liberação das proteínas estruturais, RT e integrase num ambiente que não permitiria o *assembly* (TURNER & SUMMERS, 1999).

A proteína Gag, que foi sintetizada em forma de uma proteína precursora p55, sofre adição de ácido mirístico e clivagens para originar as proteínas p24, p17, p9 e p6 na fase de maturação. A poliproteína precursora Gag-Pol (p160), sofre adição de ácido mirístico e clivagem originando as mesmas quatro proteínas p24, p17, p9 e p6, além das enzimas RT, protease e integrase. As proteínas estruturais sofrem rearranjos e a partícula viral ou virion assume seu formato característico (TURNER & SUMMERS, 1999).

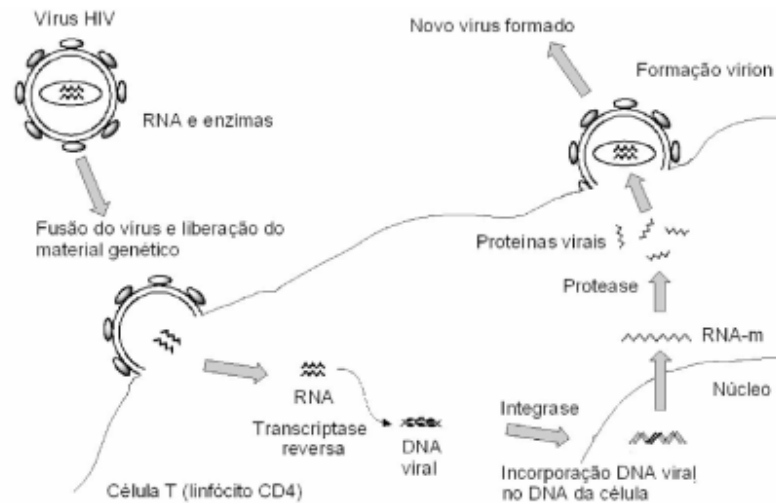


Figura 2: Desenho esquemático da replicação do HIV. Fonte: (CUNICO, 2008)

## 5. DROGAS ANTIRRETROVIRAIS (ARV)

Mesmo com um grande número de drogas disponíveis para combater o HIV, novas variantes virais resistentes aos ARV surgem diariamente. Diferentes estratégias terapêuticas foram criadas através do uso de combinações entre estas classes de drogas, na tentativa de minimizar este problema de saúde pública. Em 1995, este quadro se tornou mais evidente com o advento da terapia antirretroviral altamente potente (HAART) que passou a combinar três ou mais dos inibidores da protease e da transcriptase reversa, potencializando a inibição viral e a melhora do quadro clínico dos pacientes (LUCAS, 1999; SÁNCHEZ, 2003). Entretanto, diversos estudos revelaram que o uso persistente do HAART passou a selecionar cepas virais com múltiplas mutações de resistência comprometendo o sistema imunológico, com evolução para

AIDS e morte. Este fato contribuiu para limitar a seleção dos tratamentos atuais e futuros em recém-infectados e em pacientes submetidos a esquemas terapêuticos distintos, devido à falha virológica prévia a uma ou mais classes de ARV, reforçando a necessidade de mudanças estratégicas na conduta terapêutica e da utilização de novas drogas que levassem à supressão viral sustentada (MATSUSHITA, 2000; VANDAMME, 1999).

Aproximadamente 181 mil pacientes estão recebendo o tratamento antirretroviral no Brasil através do Sistema Único de Saúde – SUS. Além disso, atualmente dezessete antirretrovirais são distribuídos gratuitamente, entre os quais estão a Zidovudina (AZT), o Efavirenz (EFV), a Lamivudina (3TC), o Abacavir (ABC), o Atazanavir (ATV), a Didanosina (ddI), a Estavudina (d4T), o Indinavir (IDV), o Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), o Nelfinavir (NFV), a Nevirapina (NVP), o Ritonavir (RTV), o Saquinavir (SQV), o Amprenavir (APV), o Tenofovir (TDF), o Darunavir (DRV) e o Enfuvirtina (ENF). Deste total, nove são produzidos dentro do território nacional e entre eles estão a Didanosina, a Lamivudina, a Zidovudina, a Estavudina, o Indinavir, o Ritonavir, a Nevirapina, o Efavirenz e a associação AZT+3TC, conhecida como Biovir (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b).

Existem sete classes principais de drogas disponíveis e aprovadas pelo FDA para o tratamento do HIV atualmente (Figura 3); dentre elas estão os Inibidores de Entrada (EI), Inibidores de Integrase (II), Inibidores da Protease (PI), Análogos de Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI), Análogos de Nucleotídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NtRTI), Não Análogos de Nucleosídeos Inibidores

de Transcriptase Reversa (NNRTI), e os Inibidores de Maturação (MI) (ADAMSON, 2006; FDA, 2011; LI, 2003).

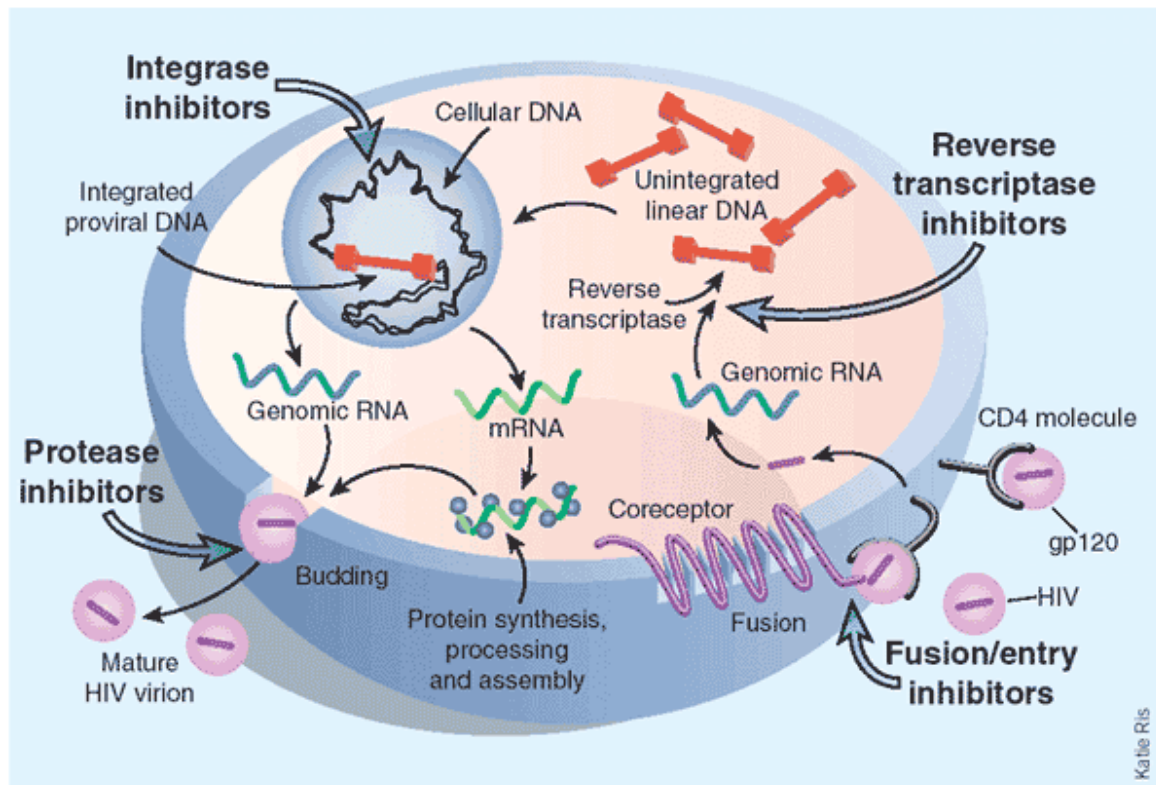


Figura 3: Desenho esquemático dos pontos de ação dos antirretrovirais. Disponível em: <http://www.biology.arizona.edu/immunology/tutorials/AIDS/treatment.html>

## 5.1. INIBIDORES DE ENTRADA (EI)

Esta classe de drogas tem como mecanismo de ação o bloqueio da ligação do HIV aos co-receptores CXCR4, CCR5 ou a ambos. O Maraviroc (MVC) é uma das drogas desta classe disponível atualmente, que possui atividade antagonista de co-receptores CCR5. A viabilidade deste medicamento em pacientes infectados por cepas com tropismo por co-receptores do tipo CCR5 já foi demonstrada na literatura (FÄTKENHEUER, 2005). Dentre os inibidores de entrada estão os chamados “Inibidores de Fusão”, representados pela droga Enfuvirtida (ENF), aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) (ROBERTSON, 2003). Apresenta-se sob a forma de um peptídeo sintético constituído por trinta e seis aminoácidos análogos à região *Heptad Repeat 2* (HR2) da glicoproteína transmembrana 41 (gp41) do HIV-1 (HARDY & SKOLNIK, 2004) atuando, de forma competitiva, impedindo a interação das regiões HR1/HR2 necessárias, à fusão entre as membranas viral e celular para permitir a entrada do vírus no interior da célula hospedeira (SCHNEIDER, 2005). Em estudos clínicos prévios, o Enfuvirtida demonstrou uma potente atividade antirretroviral quando administrado, por injeção subcutânea em duas doses ao dia, em pacientes submetidos a múltiplos esquemas terapêuticos (COHEN, 2002a; KILBY, 1998; LALEZARI, 2003; LAZZARIN, 2003).

O estudo clínico de fase III, TORO-1 (*Optimized Regimen Only Study 1*) incluiu o Enfuvirtida (ENF) no esquema de pacientes submetidos a seis meses de tratamento prévio com drogas pertencentes às três classes de antirretrovirais NRTI, NNRTI e PI,

podendo ou não estar associado a relatos de múltiplas falhas virológicas. Um aumento significativo da resposta virológica e imunológica foi verificado, com redução significativa da carga viral na 48<sup>a</sup> semana de tratamento. Tanto em estudos clínicos, quanto *In vitro*, já foi demonstrada a evolução de resistência a este antirretroviral (GREENBERG., 2003; LAZZARIN, 2003; SISTA, 2004; WEI, 2002). A Glicina-Isoleucina-Valina (GIV) (resíduos 36 a 38) inserida na HRI da gp41 foi inicialmente identificada como o marcador de resistência genotípica ao Enfuvirtida (ENF) com duas mutações (G36S e V38M) associadas à redução *In vitro* da suscetibilidade das cepas à droga (DERDEYN, 2000; RIMSKY, 1998). Outros trabalhos também determinaram a presença de outras mutações de resistência associadas ao Enfuvirtida (ENF), ou seja, nos resíduos 36 ao 45 da HR1, ampliando o número de posições importantes de atuação da droga (GREENBERG, 2003; MINK, 2005; SISTA, 2004; WEI, 2002). O grande número de polimorfismos presentes na região HR2 da gp41 despertou o interesse dos pesquisadores a investigar possíveis mutações que estariam envolvidas na perda da sensibilidade do HIV ao ENF. Entre elas, destacam-se as mutações N126K, E137K e S129A, classificadas como acessórias ou secundárias, não estariam diretamente relacionadas com a resistência, mas, envolvidas principalmente com o aumento da capacidade replicativa do HIV, conhecida como “*fitness*” viral, em sinergismo com às mutações de resistência viral presentes entre os aminoácidos 36-45 da HR1 (BAI, 2008; JENWITHEESUK & SAMUDRALA, 2005; SHAFER & SCHAPIRO, 2008; SU, 2006; TOLSTRUP, 2007; XU, 2005). O Primeiro Consenso Internacional de Tratamento do HIV-1 que incluiu o Enfuvirtida (ENF) foi publicado com a finalidade de propiciar o uso



de novas drogas ao tratamento de pacientes com múltiplas falhas terapêuticas (KILBY, 2002).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA, separados em inibidores de fusão (tabela 1) e inibidores de entrada (tabela 2):

Tabela 1: Lista do antirretroviral inibidor de Fusão aprovados pela FDA com seu respectivo nome comercial, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Fuzeon	enfuvirtida, T-20	Hoffmann-La Roche e Trimeris	13-Mar-03

Tabela 2: Lista do antirretroviral inibidor de entrada – antagonista do co-receptor-CCR5 aprovado pela FDA com seu respectivo nome comercial, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Selzentry	maraviroque	Pfizer	06-Ago-07

### 5.1.1. ENFUVIRTIDA (ENF)

A enfuvirtida (ENF) (Figura 4) é o primeiro membro da classe terapêutica denominada inibidores da fusão. Trata-se de um peptídeo de 36 aminoácidos que se liga, fora da célula, especificamente à cadeia de repetição heptavalente (HR1) da glicoproteína gp41 do HIV, inibindo o seu rearranjo estrutural e, desta forma, bloqueando a entrada do vírus na célula. A enfuvirtida não requer ativação intracelular (HARDY & SKOLNIK, 2004).

A Enfuvirtida foi o primeiro inibidor de fusão aprovado para uso clínico. Possui apresentação sob a forma de pó liofilizado branco ou acinzentado, para ser aplicado por via subcutânea duas vezes ao dia. Essa é a razão para seu alto custo e a necessidade da aplicação injetável (SHIBUYAMA, 2006). A biodisponibilidade oral da Enfuvirtida é pobre devido à ação das peptidases no trato gastrointestinal (ASBOE, 2004).

Os efeitos adversos mais comuns associados à enfuvirtida são locais, geralmente relacionados à administração por via subcutânea, como desconforto, dor, eritema, equimose, prurido, nódulos e cistos (FUNG, 2004). É relativamente constante o aparecimento das reações cutâneas locais de intensidade leve a moderada até em 98% dos pacientes. Os padrões histológicos das reações são descritas como vasculite inflamatória afetando predominantemente a camada de gordura, esclerose subaguda da camada intradérmica e reação granulomatosa intersticial (BRAVO, 2007).



### 5.1.2. MARAVIROQUE

O maraviroque (Figura 5) é um inibidor do CCR5 recentemente aprovado, que, contrariamente aos inibidores da transcriptase reversa, inibidores de protease e inibidores da fusão, que têm como alvo proteínas do HIV, o maraviroque tem como alvo uma proteína humana. Ao inibir o co-receptor CCR5 humano na célula hospedeira, o maraviroque evita que a gp120 viral se ligue à superfície da célula. Este fármaco é eficaz somente contra vírus que possuam tropismo R5, ou seja, vírus que só entram na célula através do co-receptor CCR5. As estirpes virais que têm um mecanismo de entrada na célula do hospedeiro através do CXCR4, ou com mecanismo de entrada CXCR4/CCR5 combinado são menos suscetíveis aos inibidores do CCR5 (FÄTKENHEUER, 2008).

Nos testes pré-clínicos, o maraviroque apresentou inibição de 90% dos vírus HIV-1 sem ou com mutação (pacientes tratados anteriormente com outros fármacos), mostrando assim um potente inibidor do HIV-1, além de indicar possível eficácia no tratamento de pacientes resistentes aos antirretrovirais disponíveis no mercado. Não apresentou função antagônica na atividade antirretroviral quando em combinação com outros agentes (lamivudina, efavirenz, indinavir, enfurvirtida, dentre outros) e não teve qualquer atividade significativa na função imune humana (DORR, 2005).

Nos estudos de fases I e II, para avaliar a eficácia e segurança, foi demonstrado que o maraviroque foi bem tolerado em doses  $\geq 300$  mg duas vezes ao dia e que 10 dias em monoterapia resultaram em reduções significativas da carga viral. A maioria

dos efeitos adversos (náusea, rinite, vertigem, dor de cabeça) foi moderada e em muitos casos semelhantes aos do placebo. A hipotensão postural foi dose limitante, evidenciando-se apenas em doses superiores a 600 mg (FÄTKENHEUER, 2005).

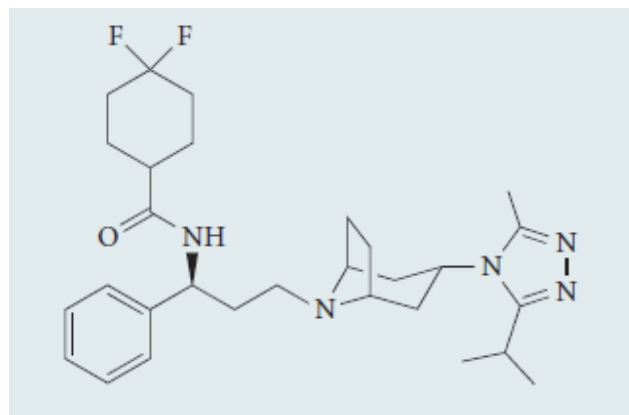


Figura 5: Estrutura química do maraviroque. Fonte: (KURITZKES, 2008)

## 5.2. INIBIDORES DA INTEGRASE (II)

Estas drogas impedem que o provírus, recém produzido pela RT, se integre ao genoma da célula hospedeira. O Raltegravir (RAL) é um potente inibidor da Integrase que impede a ação desta enzima no processo de integração do material genético viral transcrito (DNA) ao genoma da célula hospedeira. Este é o primeiro medicamento desta classe de drogas aprovado (FDA, 2011). Estudos com monoterapia com RAL e/ou comparados com outros antirretrovirais de outras classes mostram uma eficiente redução da carga viral de até 70% (MURRAY, 2007).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA:

Tabela 3: Lista de antirretrovirais inibidores da integrase aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Isentress	raltegravir	Merck & Co., Inc.	12-Out-07

### 5.2.1. RALTEGRAVIR

O raltegravir (Figura 6) inibe a atividade catalítica da integrase do HIV, uma enzima decodificada pelo HIV que é necessária para replicação viral. A inibição da integrase evita a inserção ou integração covalente do genoma do HIV no genoma da célula hospedeira durante a fase inicial da infecção. Os genomas do HIV que não conseguem se integrar, não conseguem dirigir a produção de novas partículas infecciosas virais e dessa forma, a inibição da integração impede a propagação da infecção viral (EVERING, 2008).

O raltegravir foi geralmente bem tolerado. Não houve eventos adversos graves e nenhum paciente teve seu tratamento descontinuado por causa de eventos. Os efeitos adversos mais comuns relacionados ao raltegravir foram cefaléia e fadiga. Os eventos adversos relatados geralmente são transitórios e de leve a moderada em intensidade (IWAMOTO, 2008).

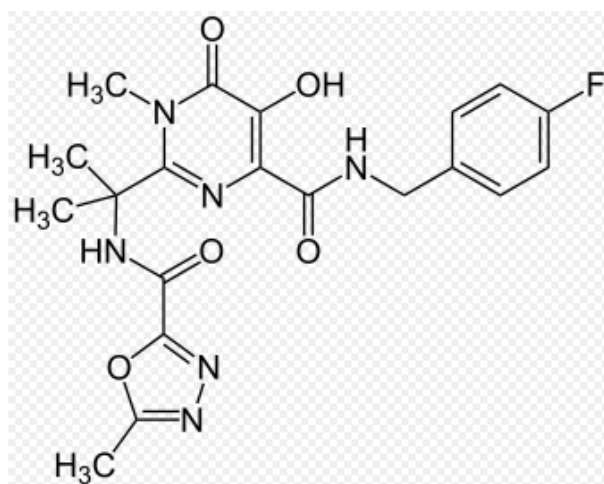


Figura 6: Estrutura química do raltegravir. Fonte: (MARKOWITZ, 2007).



### 5.3. INIBIDORES DA PROTEASE (PI)

Tais drogas impedem a maturação da partícula viral no final do ciclo replicativo do HIV. Dentre elas, o Saquinavir (SQV) foi o primeiro inibidor de protease aprovado, em 1995, para uso em adultos em adultos em combinação com os NRTI. Em 1998, um estudo mostrou que esta droga combinada com dois NRTI era capaz de levar a carga viral dos pacientes a níveis indetectáveis após 16 semanas de tratamento (MITSUYASU, 1998). Atualmente, esta classe de antirretrovirais é composta pelo Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV), Tipranavir (TPV) e os chamados *boosters*, ou seja, combinações de drogas, tais como o Kaletra (Lopinavir / Ritonavir), ATV/r (Atazanavir / Ritonavir), SQV/r (Saquinavir / Ritonavir), IDV/r (Indinavir / Ritonavir), FPV/r (Fosamprenavir / Ritonavir) e DRV/r (Darunavir / Ritonavir) (FDA, 2011).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA:

Tabela 4: Lista de antirretrovirais inibidores da protease aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Agenerase	amprenavir, APV	GlaxoSmithKline	15-Abr-99
Aptivus	tipranavir, TPV	Boehringer Ingelheim	22-Jun-05
Crixivan	indinavir, IDV,	Merck	13-Mar-96
Fortovase	saquinavir	Hoffmann-La Roche	07-Nov-97
Invirase	mesilato de saquinavir, SQV	Hoffmann-La Roche	6-Dez-95
Kaletra	lopinavir e ritonavir, LPV / RTV	Abbott Laboratories	15-Set-00
Lexiva	Fosamprenavir cálcio, FOS- APV	GlaxoSmithKline	20-Out-03
Norvir	ritonavir, RTV	Abbott Laboratories	1-Mar-96
Prezista	darunavir	Tibotec, Inc.	23-Jun-06
Reyataz	sulfato de atazanavir, ATV	Bristol-Myers Squibb	20-Jun-03
Viracept	mesilato de nelfinavir, NFV	Agouron Farmacêutica	14-Mar-97

### 5.3.1. AMPRENAVIR

O amprenavir (Figura 7) é uma hidroxietil amino sulfonamida N,N-dissubstituída, inibidor não-peptídico da protease do HIV. Foi desenvolvida a partir de um programa de planejamento de fármacos baseado na estrutura, que utilizou a estrutura cristalina conhecida do HIV-1 para criar inibidores progressivamente menores e mais potentes. Trata-se do único inibidor da protease do HIV disponível que é uma sulfonamida. O amprenavir é ativo contra o HIV-1 e o HIV-2 (ADKINS & FAULDS, 1998).

O amprenavir atua através de sua ligação reversível com o local ativo da protease do HIV. Essa ligação impede o processamento dos polipeptídios e a subsequente maturação do vírus. As partículas virais produzidas na presença de amprenavir são imaturas e não-infecciosas (ADKINS & FAULDS, 1998).

Os efeitos adversos mais comuns associados ao amprenavir consistem em náuseas, vômitos, diarreia ou evacuação de fezes moles, hiperglicemia, fadiga, parestesias e cefaleia. Em um estudo de monoterapia com amprenavir, ocorreu exantema em 5 de 35 pacientes no decorrer de 24 semanas, surgindo dentro de 7-12 dias após o início da terapia (ADKINS & FAULDS, 1998).

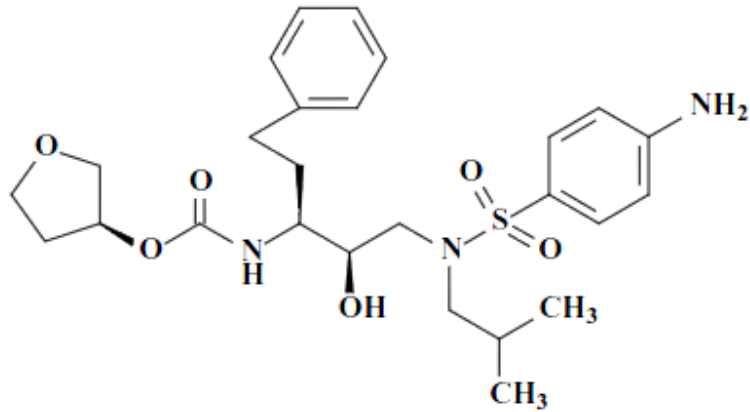


Figura 7: Estrutura química do amprenavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.3.2. TIPRANAVIR

O vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) codifica uma aspartilprotease essencial para a clivagem e a maturação dos precursores das proteínas virais. O tipranavir (Figura 8) é um inibidor não-peptídico da protease do HIV-1 que inibe a replicação viral impedindo a maturação das partículas virais (TEMESGEN, 2005).

O Tipranavir foi aprovado pela FDA em 2005 para o tratamento de pacientes com múltiplas resistências aos inibidores de proteases (IPs). Tipranavir é um inibidor da protease não peptidomimético e, como tal, menos potente que os IPs peptidomiméticos. Em vez de um núcleo peptidomimético hidroxietilênico, o tipranavir contém um anel dihidropirona como estrutura central (TEMESGEN, 2005).

Os eventos adversos mais frequentes com o uso de tipranavir foram diarreia, náusea, fadiga, cefaléia, febre, vômito, dor abdominal, aumento anormal da taxa de triglicerídeos no sangue, excesso de gorduras no sangue, perda de apetite e coceira, alguns outros efeitos menos frequentes também foram observados, como: anemia, redução do número de neutrófilos e de plaquetas, insônia, distúrbios do sono, tontura, neuropatia periférica, sonolência, hemorragia intracraniana, dor muscular, indisposição e febre (HICKS, 2006).

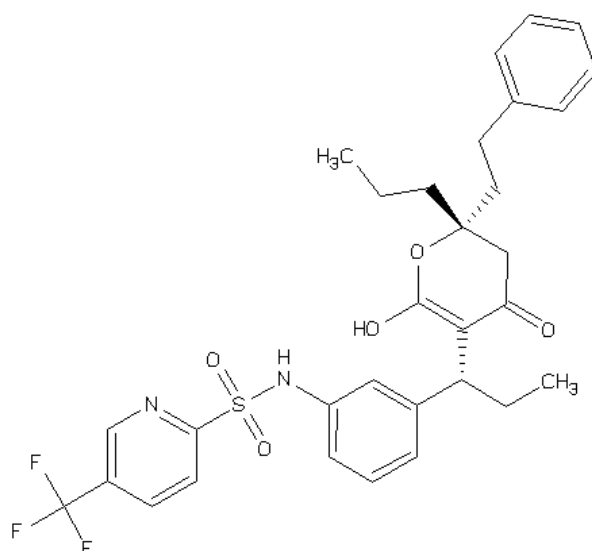


Figura 8: Estrutura química do tipranavir. Disponível em: <http://www.pharmgkb.org>

### 5.3.3. INDINAVIR

O indinavir (Figura 9) é uma hidroxilamina peptidomimética, que atua como inibidor da protease do HIV (PLOSKE & NOBLE, 1999). É formulado em forma de sal de sulfato para possibilitar concentrações plasmáticas mais consistentes do que as obtidas com a base livre após administração oral. O indinavir é 10 vezes mais ativo contra a protease do HIV-1 do que contra a do HIV-2. O principal composto para desenvolvimento do indinavir foi um inibidor da renina que imitava o local de clivagem de fenilalanina-prolina na poliproteína viral. As modificações químicas efetuadas aumentaram a sua atividade antirretroviral e sua absorção oral, levando finalmente à descoberta do indinavir (VACCA, 1994).

O indinavir liga-se reversivelmente ao local ativo da protease do HIV, impedindo o processamento do polipeptídeo viral e a maturação do vírus. As partículas produzidas na presença de indinavir são imaturas e não-infecciosas (PLOSKE & NOBLE, 1999).

A cristalúria constitui um efeito adverso singular do indinavir. A precipitação do indinavir e de seus metabólitos na urina pode causar cólica renal. Em cerca de 3% dos pacientes, ocorre nefrolitíase. Para reduzir esse risco, os pacientes devem ingerir líquidos em quantidades suficientes para manter a urina diluída. A administração prolongada de indinavir pode estar associada a uma redistribuição da gordura em alguns pacientes. Foram também observados problemas relacionados com os cabelos e a pele com o indinavir, incluindo queda de cabelos, secura da pele, lábios secos e rachados e unhas dos dedos dos pés encravadas. Além disso, podem ocorrer distúrbios





#### 5.3.4. SAQUINAVIR

O saquinavir (Figura 10) é um inibidor da protease do HIV peptidomimético da classe hidroxietilamina, desenvolvido por planejamento farmacológico racional (ROBERTS, 1990). Quando se constatou que alguns locais clivados pela protease do HIV-1 eram singulares em comparação com os locais clivados pela protease eucariótica, foram sintetizados peptídios para imitar o estado de transição do local de clivagem das proteases do HIV-1 e do HIV-2 (CRAIG, 1991).

A protease do HIV cliva a poliproteína viral (gag-pol) em enzimas ativas e proteínas estruturais. O saquinavir liga-se reversivelmente ao local ativo da protease do HIV, impedindo o processamento de polipeptídios e a maturação subsequente do vírus. As partículas virais produzidas na presença de saquinavir são imaturas e não-infecciosas (IVES, 1997).

A biodisponibilidade oral da formulação do saquinavir em cápsula de gelatina dura (mesilato de saquinavir) é de apenas 4%, devido à absorção limitada e ao extenso metabolismo de primeira passagem, com considerável variabilidade entre os pacientes (NOBLE & FAULDS, 1996).

Os efeitos colaterais mais frequentes de ambas as formulações de saquinavir são gastrintestinais e consistem em náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal. Os efeitos colaterais do saquinavir são, em sua maioria, leves. A existência de uma relação causal entre o saquinavir e outros efeitos adversos não está bem definida (FLEXNER, 2000).

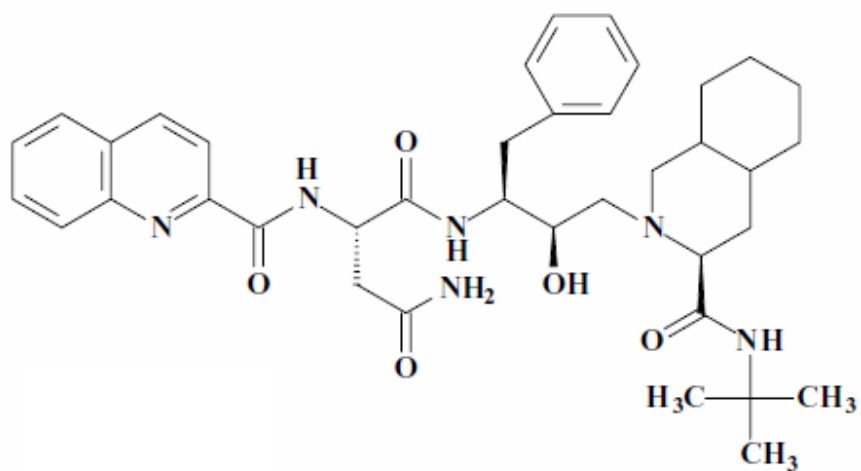


Figura 10: Estrutura química do saquinavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.3.5. LOPINAVIR

O lopinavir/ritonavir (LPV/r) (Figura 11) era conhecido como ABT-378/R sendo aprovado para uso clínico pela FDA em setembro de 2000. A figura apresenta sua estrutura química. O lopinavir/r inibe a atividade da enzima protease (KEMPF, 2001). A inibição dessa enzima evita a clivagem de poliproteínas, conduzindo a produção de partículas virais imaturas e não infecciosas. A combinação do lopinavir com o ritonavir aumenta os níveis plasmáticos de lopinavir uma vez que ocorre inibição do metabolismo de lopinavir, culminando em níveis elevados de lopinavir viáveis para inibir a protease viral (PORCHE, 2001).

Em geral, o lopinavir é muito bem tolerado. Os eventos adversos mais comuns são gastrintestinais e consistem em evacuações anormais, diarreia e náuseas. As anormalidades laboratoriais mais comuns consistem em elevações dos níveis de colesterol e triglicérides (PORCHE, 2001).

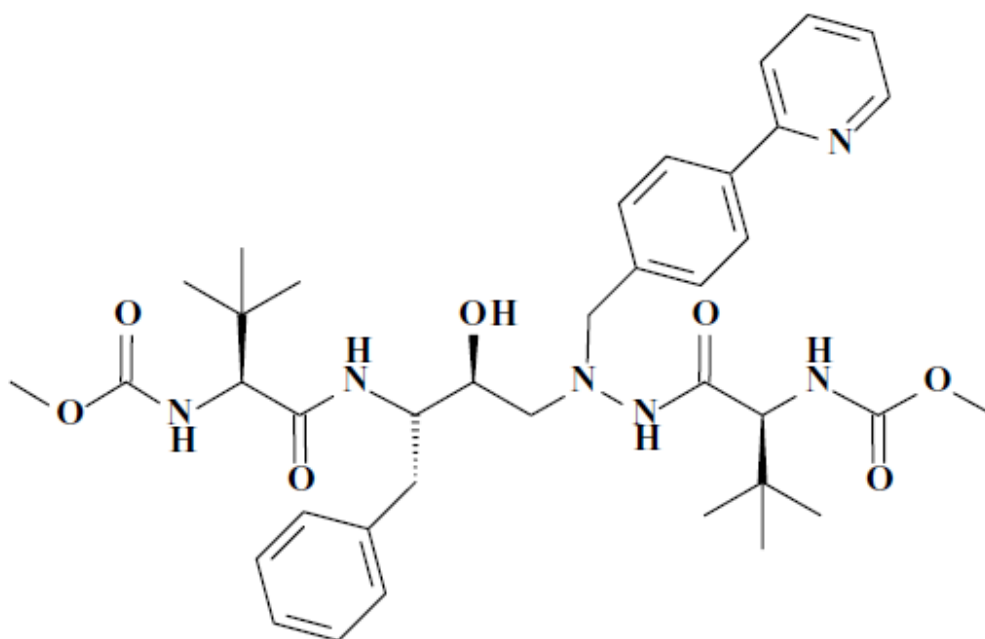


Figura 11: Estrutura química do lopinavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.3.6. RITONAVIR

O ritonavir (Figura 12) é uma hidroxietilamina peptidomimética, que atua como inibidor da protease do HIV. O ritonavir é mais ativo contra o HIV-1 do que contra o HIV-2 (MOLLA, 1996).

O ritonavir liga-se reversivelmente ao local ativo da protease do HIV, impedindo o processamento do polipeptídeo e a maturação subsequente do vírus. As partículas virais produzidas na presença de ritonavir são imaturas e não-infecciosas (MOLLA, 1996).

O ritonavir foi o primeiro inibidor da protease do HIV a trazer benefício na sobrevivência dos pacientes (TAVEL, 1999).

A absorção do ritonavir é apenas ligeiramente afetada pela dieta e depende um tanto da formulação. A absorção global do ritonavir em cápsulas pode aumentar em 15% quando o fármaco é ingerido com as refeições. A sua meia-vida permite uma administração 2x/dia. Observa-se uma variabilidade de mais de 6 vezes nas concentrações mínimas do fármaco entre pacientes que receberam 600mg de ritonavir a cada 12h (DANNER, 1995).

Os efeitos adversos do ritonavir dependem da dose e consistem em queixas gastrointestinais como náuseas, diarreia, anorexia, dor abdominal e perversão do paladar. É também comum a ocorrência de parestesias periféricas e periorais. O ritonavir induz o seu próprio metabolismo, e o escalonamento gradual da dose nas primeiras duas semanas de tratamento minimiza a intolerância inicial observada quando o fármaco é prescrito em dose integral. O ritonavir provoca elevações dependentes da

dose dos níveis séricos de colesterol e triglicerídeos, levando a preocupação quanto à possibilidade da terapia com ritonavir aumentar o risco a longo prazo de aterosclerose (DANNER, 1995).

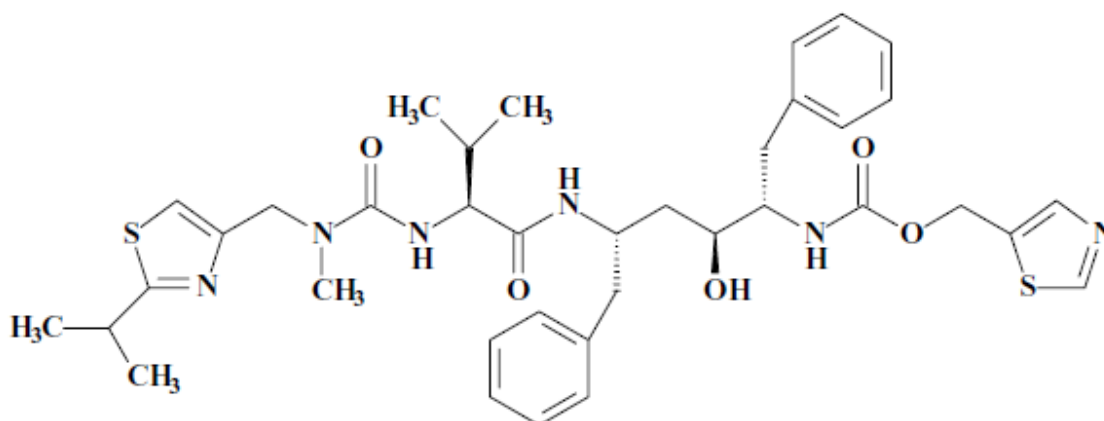


Figura 12: Estrutura química do ritonavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.3.7. FOSAMPRENAVIR

O fosamprenavir (Figura 13) é uma pró-droga de amprenavir. É o sal monocálcico do éster de fosfato de amprenavir e é hidrolisado para fosfato inorgânico e para o metabólito ativo amprenavir, à medida que é absorvido pelo epitélio intestinal. O amprenavir é um inibidor competitivo não-peptídeo da protease de HIV. O fármaco bloqueia a capacidade da protease viral de clivar as poliproteínas precursoras necessárias para a replicação viral (GUMUSTAS, 2010).

Os efeitos adversos do fosamprenavir são idênticos ao do amprenavir e encontra-se descrito acima.

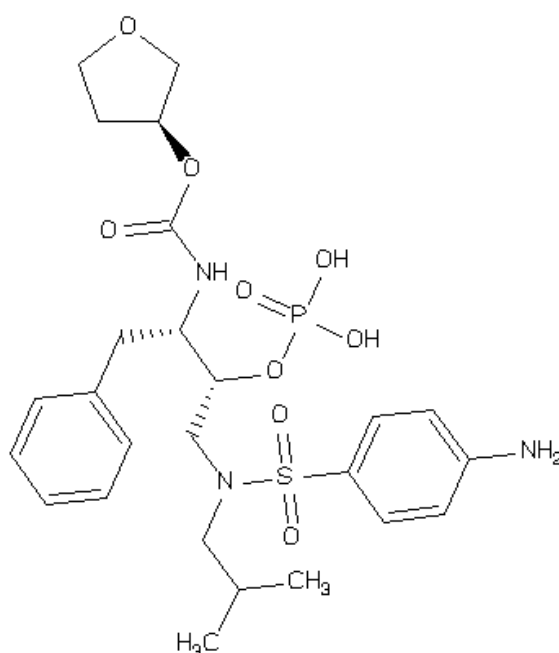


Figura 13: Estrutura química do fosamprenavir. Disponível em: <http://www.pharmgkb.org>

### 5.3.8. DARUNAVIR

O darunavir (Figura 14) é um inibidor da dimerização e da atividade catalítica da protease do HIV-1, inibindo seletivamente a clivagem das poliproteínas Gag-Pol codificadas do HIV em células infectadas pelo vírus, ligando-se firmemente à protease do HIV-1, prevenindo assim a formação de partículas virais infecciosas maduras (MCKEAGE, 2009).

Os eventos adversos mais comumente reportados com darunavir incluem diarreia, náusea, nasofaringite, cefaleia, infecção do trato respiratório superior, erupção de pele (rash), aumento da frequência urinária, febre, dor de cabeça e no corpo, sintomas de resfriado, urina escura e taxa de batimento cardíaco acelerado, outros efeitos menos comuns são: vômitos, gastrite, suor noturno, boca seca, ansiedade, confusão e mudanças de humor (MADRUGA, 2007).

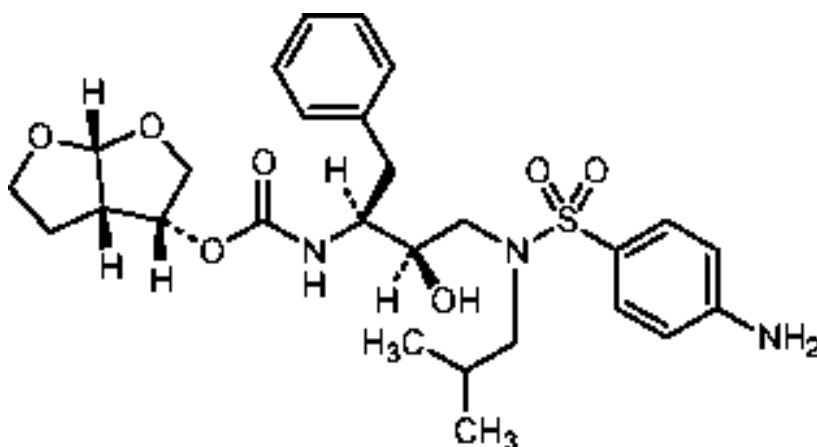


Figura 14: Estrutura química do darunavir. Fonte: (WHO, 2003).



### 5.3.9. ATAZANAVIR

O atazanavir (Figura 15) é um azapeptídeo inibidor da enzima protease. A fórmula molecular desse fármaco é  $C_{38}H_{52}N_6O_7 \cdot H_2SO_4$  correspondendo ao peso molecular de 802,9 cuja estrutura química encontra-se representada na figura . É um inibidor de protease (IP) de dose única diária (ROBINSON, 2000) e com potência antirretroviral comparável a do nelfinavir. A ocorrência de resistência, consequente de mutações, não interfere na sensibilidade a outros inibidores de protease (COLONNO, 2002).

As reações adversas mais comuns com o uso de atazanavir são: náusea, diarreia e icterícia. Outros efeitos menos frequentes também foram relatados, como: edema, palpitação, cefaleia, neuropatia periférica, amnésia, tonturas, sonolência, dispneia, pancreatite, gastrite, urticária, alopecia, prurido e hipertensão (COLONNO, 2002).

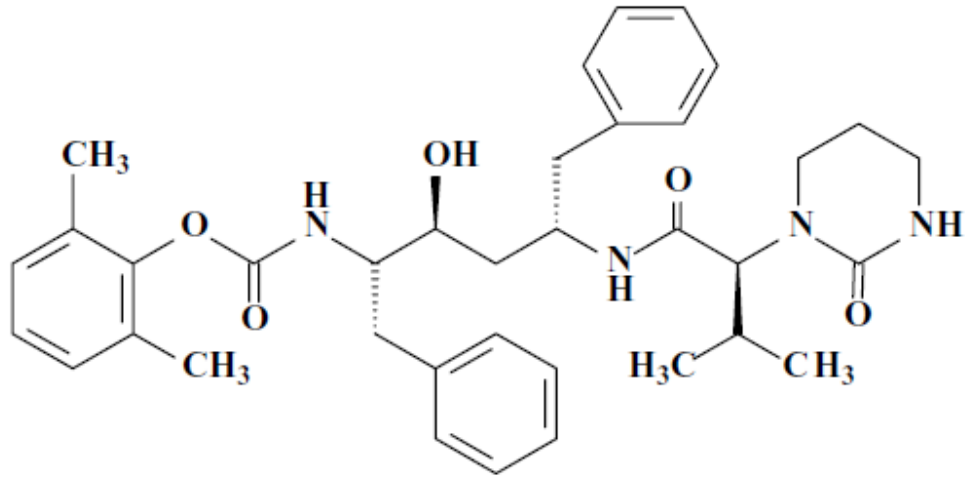


Figura 15: Estrutura química do atazanavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.3.10. NELFINAVIR

O nelfinavir (Figura 16) é um inibidor da protease não-peptídico, que se mostra ativo contra o HIV-1 e o HIV-2, sendo apresentado em forma de sal mesilato de uma amina básica (BARDSLEY-ELLIOT & PLOSKER, 2000).

O nelfinavir inibe a protease através de sua ligação reversível com o local ativo, impedindo o processamento de polipeptídios e a subsequente maturação do vírus. As partículas virais produzidas na presença de nelfinavir são imaturas e não-infecciosas (BARDSLEY-ELLIOT & PLOSKER, 2000).

A ocorrência de diarreia ou evacuação de fezes moles constitui um efeito colateral comum do nelfinavir. Essa complicação é geralmente leve, e menos de 2% dos pacientes interrompe o uso do fármaco devido à diarreia. Outros efeitos colaterais associados ao nelfinavir, bem como a outros inibidores da protease do HIV, incluem diabetes, intolerância à glicose, aumento dos triglicerídeos e níveis elevados de colesterol (AWEEKKA, 1999).

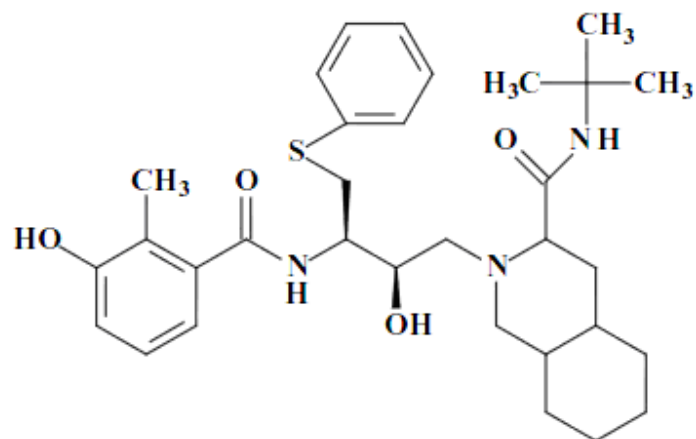


Figura 16: Estrutura química do nelfinavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

#### 5.4. INIBIDORES DE TRANSCRIPTASE REVERSA

Estes atuam na fase inicial do ciclo replicativo do HIV, impedindo a formação do DNA a partir do RNA viral. Dentre eles estão os Análogos de Nucleosídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NRTI), Análogos de Nucleotídeos Inibidores da Transcriptase Reversa (NtRTI), Não Análogos de Nucleosídeos Inibidores de Transcriptase Reversa (NNRTI).

##### 5.4.1. ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NRTI)

A Zidovudina (AZT) foi o primeiro antirretroviral aprovado para o tratamento da AIDS pelo FDA em 1987 (MCLEOD & HAMMER, 1992); é constituída por moléculas estruturalmente semelhantes aos nucleosídeos, porém modificadas quimicamente na troca da hidroxila (-OH) na posição 3' por outro grupamento químico que, quando incorporado à cadeia de cDNA que está sendo transcrita, atuará como um terminador de cadeia, encerrando a síntese do cDNA. Dentre as drogas desta classe aprovadas pelo FDA estão a Zidovudina (AZT), a Lamivudina (3TC), a Emtricitabina (FTC), a Estavudina (d4T), o Abacavir (ABC), a Didanosina (ddI) e as combinações entre essas drogas (FDA, 2011).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA:

Tabela 5: Lista de antirretrovirais análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Combivir	lamivudina e zidovudina	GlaxoSmithKline	27 Set-97
Emtriva	emtricitabina, FTC	Gilead Sciences	02-Jul-03
Epivir	lamivudina, 3TC	GlaxoSmithKline	17-Nov-95
Epzicom	abacavir e lamivudina	GlaxoSmithKline	02-Ago-04
Hivid	didesoxicitidina zalcitabina, ddC	Hoffmann-La Roche	19-Jun-92
Retrovir	zidovudina, AZT	GlaxoSmithKline	19-Mar-87
Trizivir	abacavir, zidovudina e lamivudina	GlaxoSmithKline	14-Nov-00
Truvada	disoproxil fumarato de tenofovir e emtricitabina	Gilead Sciences, Inc.	02-Ago-04
Videx CE	didanosina com revestimento entérico, ddl EC	Bristol Myers-Squibb	31-Out-00
Videx	didanosina, ddl	Bristol Myers-Squibb	09-Out-91
Zerit	estavudina, d4T	Bristol Myers-Squibb	24-Jun-94
Ziagen	sulfato de abacavir, ABC	GlaxoSmithKline	17-Dez-98

#### 5.4.1.1. ZIDOVUDINA

O AZT (3'-azido-2',3'-didesoxitimidina), também conhecido por zidovudina (Figura 17) , retrovir ou azidotimidina (Figura 1) é uma análogo sintético da timidina, foi sintetizado pela primeira vez por Horwitz da Fundação contra o Câncer de Michigan em 1964, apresentando atividade anticancerígena. No início da década de 70 sua atividade antiviral foi descrita pela primeira vez sendo, em 1985, o primeiro composto a apresentar atividade anti-HIV (YARCHAN, 1988; GELEZIUNAS, 1993).

Após penetrar na célula do hospedeiro, a zidovudina é fosforilada pela timidinocinase em monofosfato, em seguida, pela timidilatoquinase em difosfato, e por fim, pelo nucleosídeo difosfatocinase em 5-trifosfato de zidovudina ativo. O 5-trifosfato de zidovudina interrompe o alongamento da cadeia de DNA ao competir com o trifosfato de timidina pela sua incorporação ao DNA. O 5-trifosfato de zidovudina também inibe fracamente a DNA polimerase- $\alpha$  celular e a polimerase- $\gamma$  mitocondrial, enquanto o monofosfato inibe competitivamente a timidilatoquinase celular, um efeito que reduz os níveis de trifosfato de timidina (FURMAN, 1986).

O trifosfato de zidovudina, com tempo de meia-vida de eliminação intracelular de 3 a 4 horas, inibe competitivamente a transcriptase reversa em relação ao trifosfato de timidina (TTP). Como o grupamento 3'-azido impede a formação de ligações 5'- 3' fosfodiéster, a incorporação da zidovudina gera a interrupção da cadeia de DNA. A afinidade da zidovudina pela transcriptase reversa do retrovírus é cerca de 100 - 300

vezes maior do que pela alfa - DNA polimerase humana, o que permite a inibição seletiva da replicação viral sem bloquear a replicação celular (CHENG, 1987).

A zidovudina é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal, e são obtidos níveis séricos máximos dentro de 1 hora (DUDLEY, 1995). A meia-vida plasmática do pró-fármaco é consideravelmente mais curta do que a meia-vida intracelular do 5-trifosfato de zidovudina ativo. É importante assinalar que as concentrações plasmáticas de zidovudina não se correlacionam com as concentrações intracelulares de trifosfato nem com a sua eficácia clínica. A etapa que limita a velocidade na ativação intracelular consiste na conversão em monofosfato. Por conseguinte a presença de concentrações plasmáticas mais elevadas de zidovudina não aumenta proporcionalmente as concentrações intracelulares de trifosfato (WATTS, 1991).

A zidovudina sofre rápido metabolismo hepático de primeira passagem através de sua conversão em 5-glicuronil zidovudina. Esse metabólito apresenta uma meia-vida de eliminação de 1 hora. A recuperação urinária total de zidovudina e de seu metabólito principal é de cerca de 90%. Em geral, a farmacocinética da zidovudina não é afetada pela gravidez, e as concentrações do fármaco no recém-nascido aproximam-se daqueles da mãe (WATTS, 1991).

Os efeitos adversos mais comuns consistem em anorexia, fadiga, cefaleia, mal-estar, mialgia, náuseas e insônia. Pode-se verificar o desenvolvimento de anemia em apenas 4 semanas e é observada em 7% dos pacientes com doença avançada pelo HIV e é provavelmente causada pelos efeitos tóxicos do fármaco sobre as células-tronco eritróides. A avaliação pode revelar depleção dos precursores eritróides da medula



óssea, elevação dos níveis séricos de eritropoietina e níveis séricos normais de folato e de vitamina B<sub>12</sub>. O tratamento consiste em substituir a zidovudina por outro agente antirretroviral ou em administrar eritropoietina humana recombinante. Ocorre macrocitose eritrocítica em cerca de 90% dos pacientes, embora não esteja necessariamente relacionada com a anemia (WALKER, 1988).

A neutropenia, que também pode surgir dentro de 4 semanas após o início da terapia com zidovudina, é mais frequente com 37% durante a doença pelo HIV avançada. A administração crônica de zidovudina pode causar hiperpigmentação das unhas, miopatia, hepatotoxicidade com ou sem esteatose e acidose láctica (DALAKAS, 1990; CHATTHA, 1993). A zidovudina pode causar lesão muscular associadas a quantidades reduzidas de DNA mitocondrial, possivelmente ao inibir a DNA polimerase- $\gamma$  mitocondrial (ARNAUDO, 1991).

Como pode causar mielossupressão, a zidovudina deve ser administrada com cautela a pacientes com granulocitopenia ou anemia preexistentes. A administração concomitante com outros agentes potencialmente mielossupressores, como ganciclovir, interferon  $\alpha$ , dapsona, flucitosina, vincristina ou vimblastina, aumenta o risco de toxicidade. A administração de probenecida, fluconazol, atovaquona e ácido valpróico pode aumentar os níveis plasmáticos de zidovudina, mas a importância clínica dessas interações não é conhecida, visto que os níveis intracelulares de trifosfato podem permanecer inalterados. Tanto a estavudina quanto a ribavirina competem com a zidovudina pela sua ativação intracelular através de vias comuns. Foi constatado que a

zidovudina diminui a eficácia de estavudina em estudos clínicos. Deve-se evitar o uso concomitante desses fármacos (ARNAUDO, 1991).

Em 1986, o AZT foi aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration), órgão norte-americano de controle sobre produtos farmacêuticos, sendo comercializado pelos laboratórios Burroughs-Wellcome em 1987 (YARCHAN, 1988).

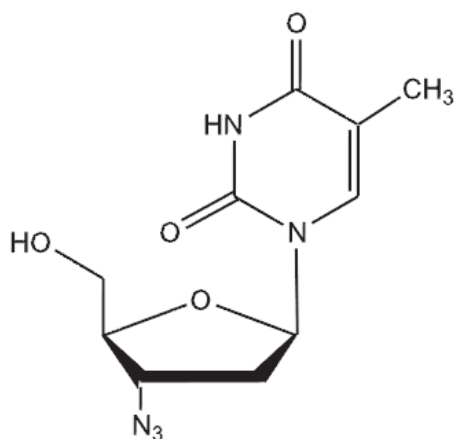


Figura 17: Estrutura química da zidovudina. Fonte: (De CLERCQ, 2004)

#### 5.4.1.2. LAMIVUDINA

Em 1995, a lamivudina (3TC) (Figura 18) teve seu uso aprovado pelo FDA (Styrt et al., 1996). Ela atua inibindo a replicação do vírus HIV e alguns trabalhos relatam, ainda, sua atividade contra o vírus da hepatite B (ZHOU & SOMMADOSSI, 1997).

A lamivudina (3TC) (2'-desoxi-3-tiacitidina) é um inibidor da transcriptase reversa, análogo da pirimidina. A lamivudina, que é o enantiômero (-), tem maior atividade antiviral, enquanto o enantiômero (+) possui maior toxicidade (PERRY & FAULDS, 1997; JOHNSON, 1999).

A lamivudina penetra na célula por difusão passiva e sofre fosforilação em seu metabólito ativo, o trifosfato de lamivudina. O trifosfato de lamivudina compete com o trifosfato de desoxicitidina pela sua ligação com a transcriptase reversa, e a incorporação ao DNA resulta em interrupção da cadeia (GAO, 1994).

A lamivudina tem alta biodisponibilidade oral com ou sem alimento e atinge níveis plasmáticos máximos em cerca de 1 hora. A meia-vida intracelular longa do trifosfato sugere que a administração de dose única ao dia pode ser eficaz. A lamivudina atravessa a placenta e tem sido detectada na circulação fetal (GAO, 1994; HEAD, 1996, YUEN, 1995).

Os efeitos adversos significativos da lamivudina são raros. É relatada ocorrência de cefaleia e náuseas com doses mais altas do que as recomendadas. A pancreatite foi relatada em pacientes pediátricos, mas a sua ocorrência não foi confirmada em estudos clínicos controlados de adultos ou crianças (BARTLETT, 1996).

A lamivudina foi aprovada pelo FDA para tratamento da infecção pelo HIV em adultos e crianças, em combinação com outros agentes antirretrovirais. Antes do reconhecimento do rápido desenvolvimento de resistência à monoterapia com lamivudina, foi realizado um número limitado de estudos clínicos de monoterapia (PLUDA, 1995; SCHUURMAN, 1995). A lamivudina em combinação com zidovudina provocou reduções significativas, mas incompletas, nos níveis plasmáticos de RNA do HIV-1 (ERON, 1995; KATLAMA, 1996). Muitos estudos clínicos confirmaram a atividade antirretroviral da lamivudina em esquemas de 3 fármacos com outros análogos de nucleosídeos, inibidores da protease e/ou inibidores não-nucleosídicos de transcriptase reversa. A lamivudina tem sido eficaz em combinação com outros agentes antirretrovirais no tratamento de pacientes que anteriormente receberam tratamento com outros antirretrovirais, bem como naqueles que não foram previamente tratados (GULICK, 1997; HAMMER, 1997).

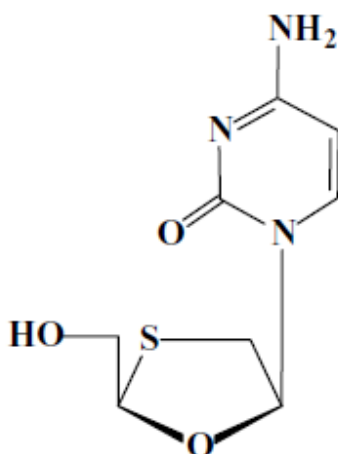


Figura 18: Estrutura da lamivudina (3TC) Fonte: (De CLERCQ, 2004)

#### 5.4.1.3. EMTRICITABINA

A emtricitabina (Figura 19) é um fármaco pertencente à classe de inibidores análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. A emtricitabina é um nucleosídeo sintético análogo da citidina com atividade que é específica para o vírus da imunodeficiência humana (HIV-1 e HIV-2) e vírus da hepatite B (HBV). A emtricitabina é fosforilada por enzimas celulares para formar a emtricitabina 5'-trifosfato a qual inibe competitivamente a transcriptase reversa do HIV-1, por terminação da cadeia de DNA. A emtricitabina é um inibidor fraco das DNA polimerases  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\epsilon$  dos mamíferos e da DNA polimerase  $\gamma$  mitocondrial (DROGAN, 2010).

Na prática clínica, toxicidade com emtricitabina é incomum. O tratamento mais comum relacionado com os eventos adversos são diarreia, dor de cabeça, náuseas e erupção cutânea. Estes sintomas são geralmente de gravidade leve a moderada. Descoloração da pele, que normalmente é relatado como hiperpigmentação e geralmente afeta tanto as palmas das mãos ou as solas dos pés, é relatado em menos de 2% dos indivíduos e é quase exclusiva para doentes de origem Africana (DROGAN, 2010).

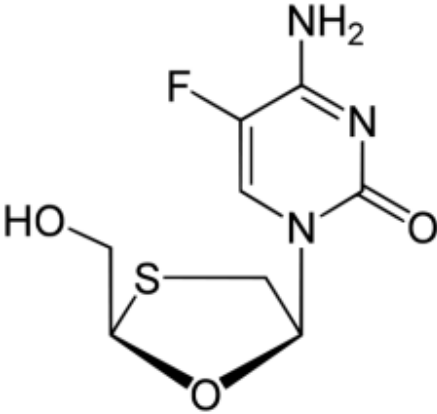


Figura 19: Estrutura química da emtricitabina. Disponível em:

<http://www.lgmpharma.com>

#### 5.4.1.4. ABACAVIR

O abacavir ((1S,cis)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopenteno-1-metanol) (Figura 20) é um análogo de nucleosídeo carbocíclico que contém uma nova purina 6-ciclopropilamino substituída. O metabólito ativo do abacavir, o trifosfato de carbovir, é um potente inibidor da transcriptase reversa do HIV-1 (DALUGE, 1997).

O abacavir sofre fosforilação intracelular por enzimas que não fosforilam outros inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa aprovados pela FDA. É monofosforilado por uma via que envolve a adenosina forfotransferase e, em seguida, é di e trifosforilado. O trifosfato de carbovir acumula-se e tem meia-vida intracelular de 3h (DALUGE, 1997; FALETTO, 1997).

Em contraste com os NRTI anteriores, o abacavir é um análogo da guanosina. É bem absorvido após administração oral (83%), não é afetado pela presença de alimento, e cerca de 50% de uma dose ligam-se às proteínas plasmáticas (KATZUNG, 2006).

Os eventos adversos mais comuns consistem em sintomas gastrintestinais, queixas neurológicas e síndrome de hipersensibilidade peculiar. Em um grande estudo clínico, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal foram comuns, mas apenas 10% dos pacientes abandonaram o tratamento devido a eventos adversos. As queixas neurológicas, incluindo cefaleia, tontura e insônia, foram menos frequentes. Foi relatada a ocorrência de astenia em 40% dos pacientes (HARRIGAN, 2000).

O abacavir foi aprovado pelo FDA para tratamento da infecção pelo HIV em adultos e crianças, em combinação com outros agentes antirretrovirais. Vários estudos avaliaram o abacavir em combinação com outros análogos nucleosídicos, inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa e inibidores da protease. A combinação de abacavir, zidovudina e lamivudina tem atividade antirretroviral eficaz tanto em adultos quanto em pacientes pediátricos. Foram observadas reduções significativamente maiores dos níveis plasmáticos de RNA do HIV em pacientes que receberam esse esquema de 3 medicamentos em comparação com zidovudina mais lamivudina. A adição de abacavir à terapia antirretroviral estável pode exercer efeito antiviral significativo, mas não se houver múltiplas mutações preexistentes de resistência à zidovudina. O abacavir também tem sido utilizado em esquemas de 3 e 4 fármacos em pacientes maciçamente que não responderam às terapias anteriores (DEEKS, 1999; FALLOON, 2000).

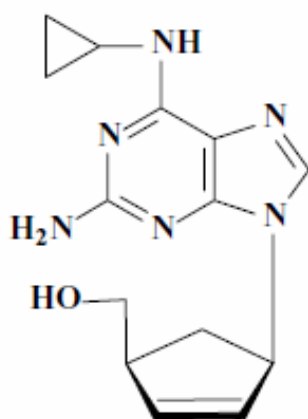


Figura 20: Estrutura química do abacavir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).



#### 5.4.1.5. ZALCITABINA

A zalcitabina (ddC) (2',3'-didesoxicidina) (Figura 21) é um inibidor da transcriptase reversa, análogo da citosina. Foi o primeiro agente antirretroviral licenciado através do processo de aprovação acelerada do FDA, que tem atividade contra o HIV-1, o HIV-2 e o vírus da hepatite B (MITSUYA & BRODER, 1986; YOKOTA, 1991).

A zalcitabina penetra na célula através de mecanismos mediados por transportadores e não-mediados por transportadores. É inicialmente fosforilada pela desoxicidina cinase e, subsequentemente por cinases celulares a seu metabólito ativo, o 5'-trifosfato de didesoxicidina. O trifosfato interrompe o alongamento da cadeia de DNA viral. A zalcitabina diminui o reservatório intracelular de trifosfato de desoxicidina e liga-se ligeiramente às DNA-polimerases  $\beta$  e  $\gamma$  do hospedeiro (CHEN, 1991).

Os principais eventos adversos associados à administração da zalcitabina consistem em neuropatia periférica, estomatite, exantema e pancreatite. A neuropatia periférica associada à zalcitabina, que está relacionada com a dose, é mais comum em pacientes com neuropatia preexistente e doença avançada. O consumo de álcool, o diabetes e os baixos níveis de B<sub>12</sub> também estão associados a aumento do risco de neuropatia induzida pela zalcitabina (FICHTENBAUM, 1995; FISCHL, 1995). Ocorre neuropatia grave em até 15% dos pacientes. Os sintomas incluem dormência, sensação de queimação e formigamento nos pés. Os sintomas podem agravar-se após a interrupção do uso do fármaco e, em seguida, regredem lentamente. Em 3% dos

pacientes, verifica-se a ocorrência de estomatite com ulcerações da mucosa bucal, do palato mole, da língua ou da faringe, que pode regredir com a continuação do tratamento (FISCHL, 1995). É comum a ocorrência de exantema leve e autolimitado, que raramente exige a interrupção da terapia (YARCHOAN, 1988). A pancreatite constitui uma complicação rara da terapia com zalcitabina (SARAVOLATZ, 1996). Outras toxicidades incluem artralgias, mialgias e níveis séricos elevados de transaminase (FISCHL, 1995; SARAVOLATZ, 1996; YARCHOAN, 1988).

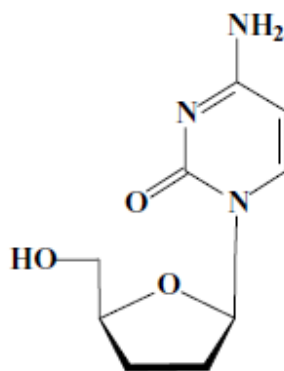


Figura 21: Estrutura química do zalcitabina. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

#### 5.4.1.6. DIDANOSINA

A didanosina (ddl) ou 2',3'-didesoxiinosina (Figura 22) é um nucleosídeo análogo a desoxiadenosina que encerra um hidrogênio nas posições 2' e 3' em lugar de um grupamento de hidroxila. A didanosina é fosforilada em 5'- monofosfato de didanosina (ddIMP) pela atividade da fosfotransferase associada à enzima 5' – nucleotidase. O ddIMP é aminado em ddAMP (didesoxiadenosina-5'-monofosfato) pela ação combinada da adenilsuccinato sintetase com a adenilsuccinato liase. Como o ddAMP pode ser convertido de volta ao ddIMP, existe um ciclo entre esses dois metabólitos. O ddAMP é transformado em ddATP (2',3'-didesoxiadenosina-5'-trifosfato), que é o metabólito da ddl responsável pela inibição da replicação viral. (SAFRIN, 2008).

O metabólito intracelular ativo da didanosina, o 5'-trifosfato de 2',3'-didesoxiadenosina (ddATP), compete com o dATP celular pela sua incorporação ao DNA viral. A didanosina penetra por uma 5'-nucleotidase. Em seguida, esse metabólito é convertido em monofosfato de didanosina pela adenilsuccinato sintetase e pela adenilsuccinato liase. A fosforilação produz o difosfato e, por fim, o trifosfato ativo, que se acumula com meia-vida intracelular de muitas horas (SHELTON, 1992).

O ddATP, como o AZT, não possui o grupamento 3'-hidroxila e, portanto, quando incorporado em DNA recentemente sintetizado, sobrevém o término do alongamento da cadeia. O ddATP possui afinidade maior pela transcriptase reversa do HIV-1 do que pela DNA-polimerase alfa. Essa diferença entre enzimas virais e celulares pode explicar

a seletividade antiviral da didanosina. A didanosina é eficaz, *in vitro* e *in vivo*, contra diversos retrovírus, inclusive HIV-1 (BOOTH & McDONALD, 1992).

A didanosina é lábil em meio ácido e sofre degradação no pH gástrico baixo (BURGER, 1995). A biodisponibilidade oral da didanosina varia e é dependente da dose (SHELTON, 1992). É de cerca de 40% para os comprimidos mastigáveis e um pouco menor para o fármaco em pó (COONEY, 1987). A biodisponibilidade percentual diminui com o aumento da dose, bem como nas crianças. O alimento pode diminuir a absorção do fármaco, de modo que a dose oral deve ser tomada pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após as refeições (PERRY & BALFOUR, 1996).

Embora a diarreia seja um efeito colateral frequente, a neuropatia periférica e a pancreatite constituem as toxicidades mais graves da didanosina que limitam a sua dose. A diarreia tem sido atribuída, em grande parte, ao tampão incluído nas preparações orais e foi relatada em 16% dos pacientes com AIDS em uso de didanosina através do programa de acesso expandido. Porém, em alguns estudos clínicos controlados, a incidência de diarreia em pacientes que estavam usando comprimidos mastigáveis de didanosina não foi diferente daquela em pacientes tratados com zidovudina (DOLIN, 1995; KAHN, 1992).

A neuropatia periférica associada à didanosina está relacionada com a dose, e a sua ocorrência é mais frequente em pacientes com neuropatia subjacente ou que estejam usando agentes neurotóxicos. Trata-se de uma polineuropatia sensorial distal e simétrica, que mais frequentemente acomete os pés e os membros inferiores. Os pacientes queixam-se de dormência, parestesia e distesias dolorosas. A incidência da

neuropatia periférica aumenta com o acréscimo de estavudina e hidroxiuréia aos esquemas contendo didanosina (MOORE, 2000).

A pancreatite aguda constitui uma complicação rara, mas potencialmente fatal da didanosina. A acidose láctica e a hepatomegalia grave com esteatose constituem outras complicações potencialmente fatais. Em estudos preliminares de monoterapia, foi constatada a ocorrência de pancreatite em 3-4% a mais de pacientes tratados com didanosina do que aqueles que receberam zidovudina (ROZENCWEIG, 1990). Esse evento é mais comum na doença pelo HIV avançada. Os fatores de risco incluem história pregressa de pancreatite, consumo de álcool ou uso de drogas ilícitas e hiperglicéridemia (HAMMER, 1996). Outros efeitos adversos incluem elevação das provas de função hepática, cefaleia e pigmentação da retina em crianças (PIKE & NICAISE, 1993).

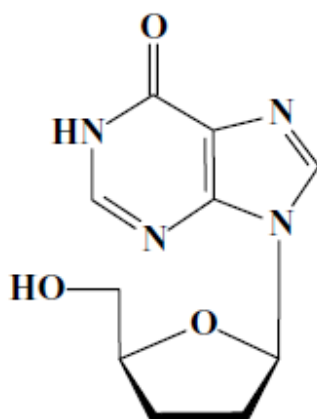


Figura 22: Estrutura química da didanosina. Fonte: (De CLERCQ, 2004)

#### 5.4.1.7. ESTAVUDINA

A estavudina (d4T) (2',3'-didehidro-3'-deoxitimidina) (Figura 23) é um nucleosídeo sintético, análogo da timidina. Esse fármaco é fosforilado por quinases celulares, para sua forma trifosforilada, que é responsável por sua ação antiviral. A forma trifosforilada da estavudina inibe a replicação viral por dois mecanismos (De CLERCQ, 2004):

1) Atua inibindo a enzima viral transcriptase reversa, por competição com o substrato fisiológico deoxitimidina trifosfato; 2) Inibe a síntese do DNA viral, interrompendo a elongação das suas cadeias terminais, pela ausência do grupo hidroxila, na posição 3' em sua molécula, que é indispensável para elongação da cadeia de DNA.

Após penetrar na célula infectada, a estavudina é fosforilada pela timidina cinase; em seguida formam-se o di e o trifosfato de estavudina. O trifosfato de estavudina é um inibidor competitivo da transcriptase reversa, em relação ao trifosfato de desoxitimidina, causando o término da cadeia de DNA (De CLERCQ, 2004).

O principal efeito adverso da estavudina consiste em neuropatia periférica relacionado com a dose. Em estudos preliminares com altas doses do fármaco, a incidência cumulativa da neuropatia periférica ultrapassou 60% entre os pacientes aos quais foram administradas doses superiores a 4mg/Kg/dia. Na dose diária habitual de cerca de 1mg/kg, a incidência de neuropatia de qualquer grau é de 12% (SKOWRON, 1995). A neuropatia causa dormência, parestesias e dor nos pés e, em geral, desaparece após a interrupção da terapia, embora possa ocorrer agravamento temporário. A neuropatia é mais comum na doença pelo HIV avançada, em pacientes

com neuropatia preexistente ou após a administração de outros agentes neurotóxicos (MOORE, 2000; SPRUANCE, 1997).

A administração de estavudina tem sido associada ao desenvolvimento de acidose láctica (MOKRZYCKI, 2000). É comum a ocorrência de elevações moderadas das transaminases durante a administração de estavudina; todavia, essas elevações raramente exigem a interrupção da terapia. Outros eventos adversos menos frequentes incluem cefaleia, náuseas e erupção cutânea. Não foi mostrado claramente qualquer aumento no risco aumentado de pancreatite (SPRUANCE, 1997).

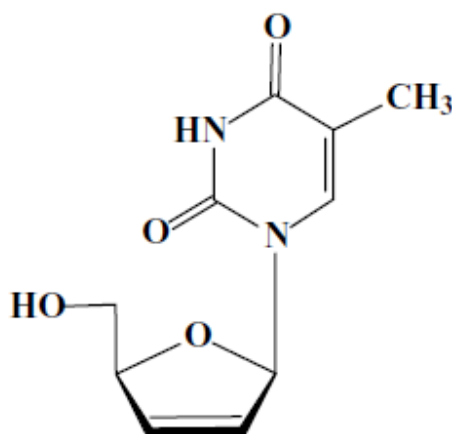


Figura 23: Estrutura química da estavudina. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

#### 5.4.2. ANÁLOGOS DE NUCLEOTÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NtRTI)

O Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) é um análogo de nucleotídeo aprovado em 2001 pelo FDA para o uso em combinação com outros antirretrovirais em adultos infectados pelo HIV (COFFEY & PEIPERL, 2006; FUNG *et al.*, 2002). Diferentemente dos NRTIs que necessitam de três etapas de fosforilação intracelular para serem ativados, os NtRTIs necessitam apenas de duas que possibilitam a conversão mais rápida da droga de seu estado farmacológico inativo para o ativo, atuando de maneira idêntica aos NRTIs, ou seja, competindo com os deoxinucleotídeos naturais para impedir a continuidade da formação da cadeia de cDNA pela RT (FDA, 2011; FUNG, 2002).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA:

Tabela 6: Lista de antirretrovirais análogos de nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Viread	tenofovir disoproxil fumarato, TDF	Gilead	26-Out-01
Truvada	disoproxil fumarato de tenofovir e emtricitabina	Gilead Sciences, Inc.	02-Ago-04



#### 5.4.2.1. TENOFOVIR

O disoproxilfumarato de tenofovir (Figura 24) é uma pró-droga, que é convertida *in vivo* em tenofovir, um análogo nucleosídeo fosfonado (nucleotídeo) acíclico da adenosina. A semelhança dos INTRs, o tenofovir inibe competitivamente a transcriptase reversa do HIV e determina a interrupção da cadeia após a sua incorporação ao DNA (KATZUNG, 2006).

Em pacientes em jejum, a biodisponibilidade oral do tenofovir a partir do disoproxilfumarato de tenofovir é de cerca de 25%. A biodisponibilidade oral aumenta se o fármaco for ingerido após uma refeição rica em gordura. Por conseguinte, recomenda-se tomar o medicamento com uma refeição. As concentrações séricas máximas são alcançadas dentro de cerca de 1 hora após a administração do fármaco (KATZUNG, 2006).

Os efeitos colaterais mais comuns consistem em queixas gastrintestinais, como náusea, vômito, diarreia e flatulência, porém a sua ocorrência raramente exige a interrupção da terapia. Os estudos pré-clínicos realizados com várias espécies de animais demonstraram uma toxicidade óssea, como por exemplo, osteomalacia. Todavia, não houve, até o momento, nenhuma evidência de toxicidade óssea nos seres humanos (KATZUNG, 2006).

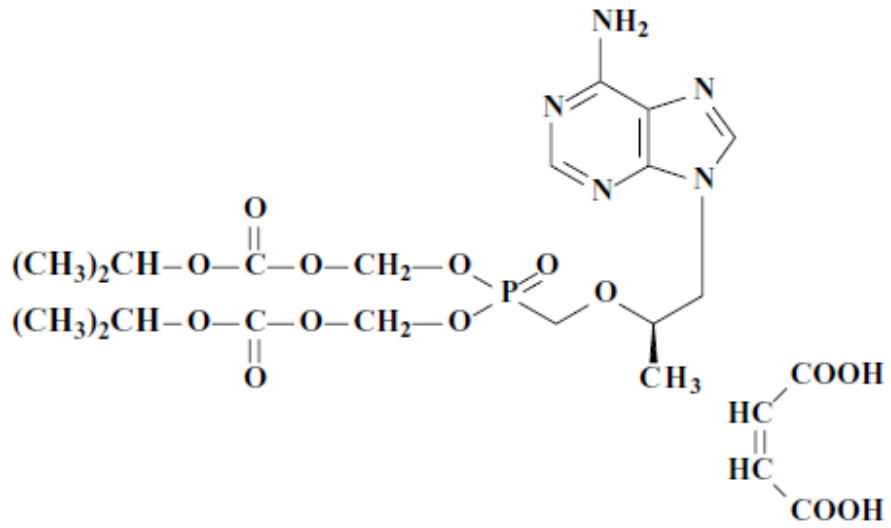


Figura 24: Estrutura química do disoproxilfumarato de tenofovir. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.4.3. NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA (NNRTI)

A Nevirapina (NVP) (Figura 25) foi a primeira dentre as drogas desta classe a ser aprovada pelo FDA para uso no tratamento contra o HIV (BOWERSOX, 1996). O mecanismo de ação desta classe de drogas é baseado no bloqueio direto da transcriptase reversa, através de sua interação com um sítio de ligação alostérico localizado a aproximadamente 10Å de distância do sítio catalítico da enzima, promovendo mudanças em suas características conformacionais e levando à inativação da mesma (BOWERS, 1996; DE CLERCQ, 1996a; DE CLERCQ, 1996b; ESNOUF, 1995; TANTILLO, 1994). As outras drogas antirretrovirais que compõem esta classe são a Etravirine (ETR), a Delavirdina (DLV) e o Efavirenz (EFV) (FDA, 2011).

Segue abaixo a tabela de produtos dessa classe aprovados pela FDA:

Tabela 7: Lista de antirretrovirais não análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa aprovados pela FDA com seus respectivos nomes comerciais, nome genérico, fabricante e data de aprovação.

Nome comercial	Nome genérico	Fabricante	Data de aprovação
Intelence	etravirina	Tibotec Therapeutics	18-Jan-08
Rescriptor	delavirdina, DLV	Pfizer	04-Abr-97
Sustiva	efavirenz, EFV	Bristol Myers-Squibb	17-Set-98
Viramune	nevirapina, NVP	Boehringer Ingelheim	21-Jun-96

#### 5.4.3.1. NEVIRAPINA

A nevirapina é um inibidor não-nucleosídico da transcriptase reversa com potente atividade contra o HIV-1. Mostra-se ativa em várias linhagens de células, incluindo linfócitos T e macrófagos. A infectividade dos virions extracelulares também pode ser reduzida com exposição à nevirapina. Assim como outros compostos dessa classe, a nevirapina não possui atividade significativa contra o HIV-2 e outros retrovírus (ZHANG, 1996).

A nevirapina difunde-se nas células e liga-se à transcriptase reversa, em um local adjacente ao local catalítico. Isso induz alterações de configuração, que inativam a enzima (CASADO, 2000).

A nevirapina é bem absorvida por via oral. Nem os alimentos nem os antiácidos afetam a sua biodisponibilidade. A nevirapina atravessa facilmente a placenta e tem sido encontrada no leite materno (CHEESEMAN, 1993).

Os eventos adversos mais frequentes associados à nevirapina consistem em exantema, febre, fadiga, cefaleia, sonolência, náuseas e elevação das enzimas hepáticas (ALTICE, 1999).

Ocorre exantema em cerca de 16% dos pacientes. Em geral, trata-se de uma erupção macular ou papulosa discreta, que acomete o tronco, a face e os membros e que em geral surge nas primeiras 6 semanas de terapia. É comum haver prurido. Cerca de 7% dos pacientes interrompem o tratamento devido ao exantema, e a administração preferencial de glicocorticoides pode causar paradoxalmente um exantema mais grave.

Ocorre síndrome de Stevens-Johnson em uma incidência de cerca de 0,3%. A incidência da hepatite induzida por nevirapina aproxima-se de 1% (ALTICE, 1999).

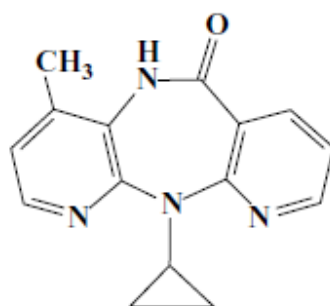


Figura 25: Estrutura química da nevirapina. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

#### 5.4.3.2. ETRAVIRINA

A etravirina (Figura 26) é um novo fármaco, da classe de inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo (ITRNN) que inibe a replicação do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) bloqueando a ação da enzima viral transcriptase reversa, essencial para o ciclo vital do HIV-1 (KAKUDA, 2010).

Os eventos adversos mais comuns foram diarreia, febre, erupção cutânea, fadiga, cefaléia e náuseas. Erupções apareceram no início do tratamento, geralmente durante as primeiras 2-4 semanas, e resolvidos em cerca de 1-2 semanas com uso continuado da dose. Erupções cutâneas foram de leves a moderadas em gravidade e não foram relacionados à dose (COHEN, 2009). Eventos adversos psiquiátricos, incluindo alterações de humor, pesadelos, sonhos anormais, ansiedade e depressão foram relatados em alguns pacientes em tratamento com etravirina. Estes eventos não levaram a nenhum paciente a interromper o tratamento. Dor de cabeça e insônia foram os eventos adversos mais comuns relacionados ao sistema nervoso (NADLER, 2007).

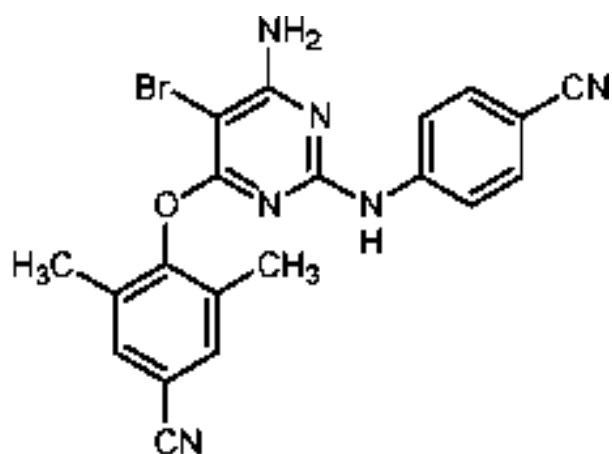


Figura 26: Estrutura química da etravirina. Fonte: (WHO, 2003).

#### 5.4.3.3. DELAVIRDINA

A delavirdina (Figura 27) é um inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídico, bis-heteroarilpiperazina, que inibe seletivamente o vírus HIV-1 em vários sistemas *in vitro*. À semelhança de outros compostos dessa classe, a delavirdina não exerce atividade significativa contra o HIV-2 e outros retrovírus (ROMERO, 1991; DUEWEKE, 1993)

Após penetrar na célula, a delavirdina liga-se a uma bolsa hidrofóbica na subunidade p66 da transcriptase reversa. Essa ligação provoca uma alteração de configuração em uma forma inativa e estável da enzima. O complexo delavirdina-transcriptase reversa é estabilizada por pontes de hidrogênio no resíduo Lys-103 e por interações hidrofóbicas fortes com o resíduo Pro-236 (SPENCE, 1995).

A delavirdina é bem absorvida, especialmente em pH abaixo de 2,0. Os antiácidos, os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, a acloridria e as refeições ricas em gordura podem diminuir a sua absorção (BARRY, 1999). Sua meia-vida plasmática aumenta com doses crescentes (CHENG, 1997; FREIMUTH, 1996).

O efeito colateral mais comum da delavirdina consiste em exantema, que acomete 18 a 36% dos indivíduos. Em geral, surge nas primeiras semanas de administração e, com frequência, regride a despeito da terapia contínua. O exantema pode ser macular, papuloso, eritematoso ou pruriginoso e, em geral, acomete o tronco e os membros. O exantema leva à interrupção do uso de delavirdina em menos de 5% dos pacientes e, em geral, é menos grave do que aquele associado à nevirapina. É rara



a ocorrência de dermatite grave, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. Foram relatadas elevações nas provas de função hepática, bem como raros casos de neutropenia (PARA, 1999).

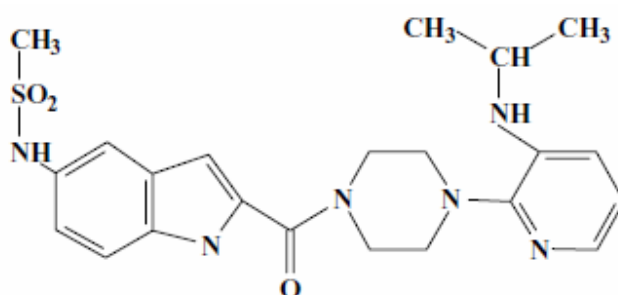


Figura 27: Estrutura química da delavirdina. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

#### 5.4.3.4.EFAVIRENZ

O efavirenz (Figura 28) corresponde à 1,4-diidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, um inibidor não-nucleosídico da transcriptase reversa. O efavirenz inibe a transcriptase reversa do HIV-1 tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Tal como outros compostos dessa classe, o efavirenz não exibe atividade significativa contra o HIV-2 ou outros retrovírus (YOUNG, 1995).

O efavirenz difunde-se na célula, onde se liga em um local adjacente ao local ativo da transcriptase reversa. Essa ligação produz uma alteração de configuração na enzima, que inibe a sua função (WINSLOW, 1996).

O efavirenz é bem absorvido pelo trato gastrintestinal e atinge concentrações plasmáticas máximas em 3-4 horas. A proporção absorvida diminui com doses crescentes, e a sua biodisponibilidade aumenta com uma refeição rica em gordura (TASHIMA, 1999).

Os efeitos colaterais comuns do efavirenz consistem em cefaleia, tontura, sonhos anormais, comprometimento da concentração e exantema. Em geral, aparecem sintomas no sistema nervoso central na primeira dose, que podem durar várias horas. Os sintomas mais graves geralmente regridem no decorrer de várias semanas. Até 52% dos pacientes relatam alguns efeitos colaterais no sistema nervoso central ou psiquiátrico, mas menos de 5% interrompem o uso do fármaco por esse motivo (ADKINS & NOBLE, 1998).

Em até 27% dos pacientes, verifica-se o aparecimento de exantema, geralmente dentro de 1-2 semanas após o início da terapia; trata-se de exantema leve e raramente exige interrupção do uso do fármaco. As erupções cutâneas graves são raras. Foram relatados aumentos das enzimas hepáticas, níveis elevados de lipídios e testes de triagem positivos-falsos para metabólitos da maconha (ADKINS & NOBLE, 1998).

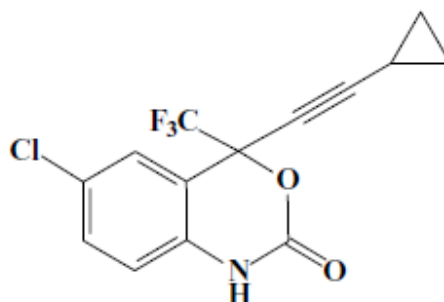


Figura 28: Estrutura química do efavirenz. Fonte: (De CLERCQ, 2004).

### 5.5. INIBIDORES DE MATURAÇÃO (MI)

Compreendem uma nova classe de drogas, ainda não aprovadas pelo FDA, e que bloqueiam a ação da proteína Gag que atua na conversão da proteína precursora do capsídeo viral (p25) em proteína madura (p24) (ADAMSON, 2006; LI, 2003).

### 5.6. MULTI-CLASSE, COMBINAÇÃO DE PRODUTOS

Em 2006 houve a aprovação pela FDA da Atripla, que é um medicamento contendo a combinação de três fármacos, um não análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, o efavirenz; um análogo de nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, a emtricitabina e um análogo de nucleotídeo inibidor da transcriptase reversa, o tenofovir disoproxil fumarato. A Atripla é um medicamento produzido pela Myers Squibb e Gilead Sciences. (FDA, 2011).

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No dia 5 de Junho a epidemia de AIDS completou 30 anos. Nesses 30 anos, 60 milhões de pessoas já foram infectadas em todo o mundo, sendo que 25 milhões já morreram. Houve progressos consideráveis, como a descoberta da origem da doença, compreensão dos mecanismos do vírus, desenvolvimento de tratamentos que permitem que pessoas infectadas tenham expectativas de vida semelhante às pessoas não infectadas. Os tratamentos foram simplificados, melhorando a adesão. Houve praticamente a eliminação na transmissão entre mãe e filho.

Infelizmente, em todo mundo, apenas uma pessoa é tratada para cada cinco que precisam de tratamento. Para cada pessoa que adere ao tratamento, há 2,5 novas contaminações.

A infecção pelo vírus HIV continua sendo marcada pela ignorância, discriminação e rejeição. O que aumenta o número de pessoas contaminadas que ignoram a sua condição, contribuindo para a disseminação da doença. Somente com o fim da discriminação, o uso de preservativo e o tratamento de todos os contaminados, poderá haver o controle da epidemia mais letal da história.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMSON, C. S.; ABLAN, S. D.; BOREAS, I.; *et al.* In vitro resistance to the human immunodeficiency virus type 1 maturation inhibitor PA-457 (Bevirimat). *J. Virol.* 2006 Nov.; 80 (22): 10957-71.

ADKINS, J. C.; FAULDS, D. Amprenavir. *Drugs.* 1998. 55:837-842.

ADKINS, J. C.; NOBLE, S. Efavirenz. *Drugs.* 1998. 56:1055-1064.

ALTICE, F. L.; FRIEDLAND, G. H.; COONEY, E. L. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS.* 1999. 13:957-962.

ARNAUDO, E.; DALAKAS, M.; SHANSKE, S. *et al.* Depletion of muscle mitochondrial DNA in AIDS patients with zidovudine-induced myopathy. *Lancet.* 1991. 337:508-510.

ASBOE, D. Enfuvirtide: Antiretroviral Class 4, Drug 1. *HIV Clinical Trials*, v. 5, n. 1, p. 1 – 6, 2004.

AWEEKKA, F.; JAYEWARDENE, A.; STAPRANS, S. *et al.* Failure to detect nelfinavir in the cerebrospinal fluid of HIV-1 infected patients with and without AIDS dementia complex. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1999. 20:39-43.

BAI, X.; WILSON, K. L.; SEEDORFF, J. E. *et al.* Impact of the Enfuvirtide Resistance Mutation N43D and the Associated Baseline Polymorphism E137K on Peptide Sensitivity and Six-Helix Bundle Structure. *Biochemistry*. 2008. May 29.

BARDSLEY-ELLIOT, A.; PLOSKER, G. L. Nelfinavir: an update on its use in HIV infection. *Drugs*. 2000. 59:581-620.

BARRY, M.; MULCAHY, F.; MERRY, C. *et al.* Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin. Pharmacokinet.* 1999. 36:289-304.

BARTLETT, J. A.; BENOIT, S. L.; JOHNSON, V. A. *et al.* Lamivudine plus zidovudine compared with zalcitabine plus zidovudine in patients with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1996. 125:161-172.

BAXTER, J. D.; MAYERS, D. L.; WENTWORTH, D. N. *et al.* A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. *AIDS*. 2000 Jun. 16; 14 (9): F83-93.

BISMARA, Beatriz Aparecida Passos. Padronização de Técnicas Moleculares para o Estudo da Resistência a Drogas Antiretrovirais em Crianças Infectadas pelo Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 (HIV-1) Via Perinatal. 2006. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas.

BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. Drogas antivirais. In: Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 688-691.

BOUSCARAT, F.; PREVOT, M. H.; MATHERON, S. Alopecia associated with indinavir therapy. N. Engl. J. Med. 1999. 341:618.

BOWERS, M. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. BETA. 1996. Jun. 19-22.

BOWERSOX, J. Nevirapine approved by FDA. Food and Drug Administration. NIAID AIDS Agenda. 1996. Sep. 10.

BRAVO, M. C. M.; HERMIDA, A. O.; RODILLA, E. M. Reacciones de hipersensibilidad a antirretrovirales em pacientes com infección por el vírus de la inmunodeficiencia humana. Medica Clinica, v. 128, n. 2, p. 61-69, 2007.

BRITO, A. M.; CASTILHO, E. A.; SZWARCOWALD, C. L. Aids e infecção pelo HIV no Brasil: uma epidemia multifacetada. Ver. Soc. Brás. Med. Trop. 2001. 34 (2): 207-17.



BURGER, D. M.; MEENHORST, P. L.; BEIJNEN, J. H. Concise overview of the clinical pharmacokinetics of dideoxynucleoside antiretroviral agents. *Pharm. World Sci.* 1995. 17:25-30.

CASADO, J. L.; HERTOGS, K.; RUIZ, L. *et al.* Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor resistance among patients failing a nevirapine plus protease inhibitor-containing regimen. *AIDS.* 2000. 14:F1-F7.

CHATTA, G.; ARIEFF, A. L.; CUMMINGS, C. *et al.* Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1993. 118:37-39.

CHEESEMAN, S. H.; HATTOX, S. E.; McLAUGHLIN, M. M. *et al.* Pharmacokinetics of nevirapine: initial single-rising-dose study in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. 37:178-182.

CHEN, C. H.; VAZQUEZ-PADUA, M.; CHENG, Y. C. Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogs in mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. *Mol. Pharmacol.* 1991. 39:625-628.

CHENG, C. L.; SMITH, D. E.; CARVER, P. L. *et al.* Steady-state pharmacokinetics of delavirdine in HIV-positive patients: effect on erythromycin breath test. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. 61:531-543.

CHENG, Y. C.; DUTSCHMAN, G. E.; BASTOW, K. F. *et al.* Human immunodeficiency virus reverse transcriptase. General properties and its interactions with nucleoside triphosphate analogs. *Journal Biology Chemistry*, v. 262, p. 2187- 2195, 1987.

COHEN C. J.; BERGER D. S.; BLICK G. *et al.* Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in treatment-experienced HIV-1-infected patients: 48-week results of a phase IIb trial. *AIDS*. 2009;23(3):423–431.

COHEN, C. J.; DUSEK, A.; GREEN, J. *et al.* Long-term treatment with subcutaneous T-20, a fusion inhibitor, in HIV-infected patients: patient satisfaction and impact on activities of daily living. *AIDS Patient Care STDS*. 2002a. Jul. 16 (7): 327-35.

COHEN, C. J.; HUNT, S.; SENSION, M. *et al.* A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS*. 2002b. Mar. 8;16 (4): 579-88.

COLONNO, R. J.; FRIBORG, J.; ROSE, R. E. *et al.* Identification of amino acid substitutions correlated with reduced Atazanavir susceptibility in patients treated with Atazanavir-containing regimens. *Antiviral Therapeutics*. v. 7. p.4. 2002.

COONEY, D. A.; AHLUWALIA, G.; MITSUYA, H. *et al.* Initial studies on the cellular pharmacology of 2',3'-dideoxyadenosine, an inhibitor of HTLV-III infectivity. *Biochem. Pharmacol.* 1987. 36:1765-1768.

CRAIG, J. C.; DUNCAN, I. B.; HOCKLEY, D. *et al.* Antiviral properties of Ro 31-8959, an inhibitor of human immunodeficiency virus (HIV) proteinase. *Antiviral Res.* 1991. 16:295-305.

CUNICO, W.; GOMES, C. R. B.; JUNIOR, W. T. V. HIV – recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, 2008, Vol. 31, Nº. 8, 2111-2117.

DALAKAS, M. C.; ILLA, I.; PEZESHKPOUR, G. H. *et al.* Mitochondrial myopathy caused by long-term zidovudine therapy. *N. Engl. J. Med.* 1990. 322:1098-1105.

DALUGE, S. M.; GOOD, S. S.; FALETTO, M. B. *et al.* 1592U89, a novel carbocyclic nucleoside analog with potent, selective anti-human immunodeficiency virus activity. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. 41:1082-1093.

DANNER, S. A.; CARR, A.; LEONARD, J. M. *et al.* A short-term study of the safety, pharmacokinetics, and efficacy of ritonavir, an inhibitor of HIV-1 protease. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333:1528-1533.

De CLERCQ, E. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections: strategies to overcome drug resistance development. *Med. Res. Rev.* 1996a; 16, 125-157.

De CLERCQ, E. What can be expected from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) in the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infections? *Rev. Med. Virol.* 1996b; 6, 97-117.

De CLERCQ, E. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology.* v.30, p. 115-133, 2004.

DEEKS, S. G.; HELLMANN, N. S.; GRANT, R. M. *et al.* Novel four-drug salvage treatment regimens after failure of a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor-containing regimen: antiviral activity and correlation of baseline phenotypic drug susceptibility with virologic outcome. *J. Infect. Dis.* 1999. 179:1375-1381.

DERDEYN, C. A.; DECKER, J. M.; SFAKIANOS, J. N. *et al.* Sensitivity of human immunodeficiency virus type 1 to the fusion inhibitor T-20 is modulated by coreceptor specificity defined by the V3 loop of gp120. *J. Virol.* 2000. Sep. 75 (18): 8358-67.

DOLIN, R.; AMATO, D. A.; FISCHL, M. A. *et al.* Zidovudine compared with didanosine in patients with advanced HIV type 1 infection and little or no previous experience with zidovudine. AIDS Clinical Trials Group. Arch. Intern. Med. 1995. 155:961-974.

DORR, P.; WESTBY, M.; DOBBS, S. *et al.* Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49, 4721-4732.

DROGAN, D.; RAUCH, P.; HOFFMANN, D. *et al.* The antiretroviral potency of emtricitabine is approximately 3-fold higher compared to lamivudine in dual human immunodeficiency virus type 1 infection/competition experiments in vitro. Antiviral Res. 2010 Jun. 86(3):312-5.

DUDLEY, M. N. Clinical pharmacokinetics of nucleoside antiretroviral agents. J. Infect. Dis. 1995. 171 (suppl 2): S99-S112.

DUEWEKE, T. J.; POPPE, S. M.; ROMERO, D. L. *et al.* U-90152, a potent inhibitor of human immunodeficiency virus type 1 replication. Antimicrob. Agents Chemother. 1993. 37:1127-1131.

DURANT, J.; CLEVENBERGH, P.; HALFON, P. *et al.* Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial. *Lancet*. 1999 Jun. 26; 353 (9171): 2195-9.

ELDER, R. T.; YU, M.; CHEN, M. *et al.* HIV-1 Vpr induces cell cycle G2 arrest in fission yeast (*Schizosaccharomyces pombe*) through a pathway involving regulatory and catalytic subunits of PP2A and acting on both Wee1 and Cdc25. *Virology*. 2001; 287 (2). 359-370.

ERON, J. J.; BENOIT, S. L.; JEMSEK, J. *et al.* Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N. Engl. J. Med.* 1995. 333:1662-1669.

ESNOUF, R.; REN, J.; ROSS, C. *et al.* Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by non-nucleoside inhibitors. *Nat. Struct. Biol.* 1995. Apr. 2 (4): 303-8.

EVERING, T. H.; MARKOWITZ, M. HIV-1 Integrase Inhibitors. *The PRN Notebook*. Vol. 13. Pag. 1-9. Junho. 2008. Disponível em: <http://www.prn.org>.

FALETTO, M. B.; MILLER, W. H.; GARVEY, E. P. *et al.* Unique intracellular activation of the potent anti-human immunodeficiency virus agent 1592U89. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. 41:1099-1107.

FALLOON, J.; PISCITELLI, S.; VOGEL, S. *et al.* Combination therapy with amprenavir, abacavir and efavirenz in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients failing a protease-inhibitor regimen: pharmacokinetic drug interactions and antiviral activity. *Clin. Infect. Dis.* 2000. 30:313-318.

FÄTKENHEUER, G.; POZNIAK, A. L.; JOHNSON, M. A. *et al.* Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist, in patients infected with HIV-1. *Nat. Med.* 2005. Nov. 11 (11): 1170-2.

FÄTKENHEUER, G.; NELSON, M.; LAZZARIN, A. Subgroup Analyses of Maraviroc in Previously Treated R5 HIV-1 Infection; *N Engl J Med* 359:1442, 2008

FICHTENBAUM, C. J.; CLIFFORD, D. B.; POWDERLY, W. G. Risk factor for dideoxynucleoside-induced toxic neuropathy in patients with the human immunodeficiency virus infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1995. 10:169-174.

FISCHL, M. A.; STANLEY, K. COLLIER, A. C. *et al.* Combination and monotherapy with zidovudine and zalcitabine in patients with advanced HIV disease. *Ann. Intern. Med.* 1995. 122:24-32.

FLEXNER, C. Dual protease inhibitor therapy in HIV-infected patients: pharmacologic rationale and clinical benefits. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2000. 40:649-674.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. HIV/AIDS – Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV infection, 2011. Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm076940.htm>. Acesso em: 16/01/2011.

FREIMUTH, W. W. Delavirdine mesylate, a potente non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitor. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1996. 394:279-289.

FUNG, H. B.; GUO, Y. Enfuvirtide: a fusion inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clinical Therapeutics*. v. 26, n. 3, p. 353-378, 2004.

FUNG, H. B.; STONE, E. A.; PIACENTI, F. J. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clin. Ther.* 2002. Oct. 24 (10): 1515-48.

FURMAN, P. A.; FYFE, J. A.; St. CLAIR, M. H. *et al.* Phosphorylation of 3'-azido-3'-deoxythymidine and selective interaction of the, 5'-triphosphate with human immunodeficiency virus reverse transcriptase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986. 83:8333-8337.



FURMAN, P. A.; BARRY, D. W. Spectrum of antiviral activity and mechanism of action of zidovudina. An overview. *Am. J. Med.* 1988. Aug. 29;85 (2A): 176:81.

GAO, W. Y.; AGBARIA, R.; DRISCOLL, J. S. Divergent anti-human immunodeficiency virus activity and anabolic phosphorylation of 2',3'-dideoxynucleoside analogs in resting and activated human cells. *J. Bio. Chem.*, 1994, 269:12633-12638.

GELEZIUNAS, R.; ARTS, E. J.; BOULERICE, F. *et al.* Effect of, 3'-azido-3'-deoxythymidine on human immunodeficiency virus type 1 replication in human fetal brain macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. 37:1305-1312.

GREENBERG, M.; MELBY, T.; SISTA, P. *et al.* Base line (BL) and on-treatment susceptibility to enfuvirtide seen in TORO 1 and TORO 2 through 24 weeks. In: 10<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2003. Abstract 141.

GREENE, W. C.; PETERLIN, B. M. Molecular Insights into HIV Biology. HIV InSite Knowledge Base Chapter. November 2000. Disponível em: <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-00&doc=kb-02-01-02>. Acesso em: 23/01/2011.

GULICK, R. M.; MELLORS, J. W.; HAVLIR, D. *et al.* Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1997. 33:734-739.

GUMUSTAS, M.; OZKAN, S. A. Electrochemical evaluation and determination of antiretroviral drug fosamprenavir using boron-doped diamond and glassy carbon electrodes. *Anal. Bioanal. Chem.* 2010 May. 397(1):189-203.

HAMMER, S. M.; SQUIRES, K. E.; HUGHES, M. D. *et al.* A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N. Engl. J. Med.* 1997. 337:725-733.

HARDY, H.; SKOLNIK, P. R. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy.* 2004. Feb. 24 (2): 198-211.

HARRIGAN, P. R.; STONE, C.; GRIFFIN, P. *et al.* Resistance profile of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitor abacavir (1592U89) after monotherapy and combination therapy. *J. Infect. Dis.* 2000. 181:912-920.

HEAD, A. E.; HSYU, P. H.; YUEN, G. J. *et al.* Pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with renal dysfunction. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1996. 40:1514-1519.

HICKS, C. B.; CAHN, P.; COOPER, D. A. *et al.* Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: An analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368(9534):466–475.

HUGHES, A.; BARBER, T.; NELSON, M. New treatment options for HIV salvage patients: an overview of second generation PIs, NNRTIs, integrase inhibitors and CCR5 antagonists. *Journal of Infection*, v. 57, p. 1-10, 2008.

IWAMOTO, M.; WENNING, L. A.; PETRY, A. S. *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Raltegravir After Single and Multiple Doses in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008 v.83 n.2. 293-299.

IVES, K. J.; JACOBSEN, H.; GALPIN, S. A. *et al.* Emergence of resistant variants of HIV in vivo during monotherapy with the proteinase inhibitor saquinavir. *J. Antimicrob. Chemother.* 1997. 39:771-779.

JENWITHEESUK, E.; SAMUDRALA, R. Heptad-repeat-2 mutations enhance the stability of the enfuvirtide-resistant HIV-1 gp41 hairpin structure. *Antivir. Ther.* 2005. 10 (8): 893-900.

JOHNSON, M. A.; MOORE, K. H. P.; YUEN, G. J. *et al.* Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin. Pharmacokinet.*, v. 36, n. 1, p. 41-66, 1999.

JOWETT, J. B.; PLANELLES, V.; POON, B. *et al.* The human Immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle. *J. Virol.* 1995. 69: 6304-6313.

KAHN, J. O.; LAGAKOS, S. W.; RICKMAN, D. D. *et al.* A controlled trial comparing continued zidovudine with didanosine in human immunodeficiency virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1992. 327:581-587.

KAKUDA, T. N.; WADE, J. R.; SNOECK, E. *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitor etravirine in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2010 Nov. 88(5):695-703.

KATLAMA, C.; INGRAND, D.; LOVEDAY, C. *et al.* Safety and efficacy of lamivudine-zidovudine combination therapy in antiretroviral-naïve patients. A randomized controlled comparison with zidovudine monotherapy. *JAMA.* 1996. 276:118-125.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica & Clínica.* 9ª edição. Editora Guanabara Koogan. 2006.

KEMPF, D. J.; ISAACSON, J. D.; KING, M. S. *et al.* Identification of genotypic changes in human immunodeficiency virus protease that correlate with reduced susceptibility to the protease inhibitor lopinavir among viral isolates from protease inhibitor- experienced patients. *Journal Virology*. v. 75. p. 7462-9. 2001.

KILBY, J. M.; HOPKINS, S.; VENETTA, T. M. *et al.* Potent suppression of HIV-1 replication in humans by T-20, a peptide inhibitor of gp41-mediated virus entry. *Nat. Med.* 1998. Nov. 4 (11): 1302-7.

KILBY, J. M.; LALEZARI, J. P.; ERON, J. J. *et al.* The safety, plasma pharmacokinetics, and antiviral activity of subcutaneous enfuvirtide (T-20), a peptide inhibitor of gp41-mediated virus fusion, in HIV-infected adults. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2002. Jul. 1;18 (10): 685-93.

KURITZKES, D.; KAR, S.; KIRKPATRICK, P. Maraviroc. *Nature Reviews*. Vol. 7. January. 2008: 15-16.

LALEZARI, J. P.; ERON, J. J.; CARLSON, M. *et al.* A phase II clinical study of the long-term safety and antiviral activity of enfuvirtide-based antiretroviral therapy. *AIDS*. 2003. Mar. 28; 17 (5): 691-8.

LAZZARIN, A.; CLOTET, B.; COOPER, D. *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N. Engl. J. Med.* 2003. May. 29; 348 (22): 2186-95.

LI, F.; GOILA-GAUR, R.; SALZWEDEL, K; *et al.* PA-457: a potent HIV inhibitor that disrupts core condensation by targeting a late step in Gag processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003 Nov. 11; 100 (23): 13555-60.

LUCAS, G. M.; CHAISSON, R. E.; MOORE, R. D. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann. Intern. Med.* 1999. Jul. 20; 131 (2): 81-7.

MADRUGA, J.V.; BERGER, D.; MCMURCHIE, M. *et al.* Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: A randomised controlled phase III trial. *Lancet.* 2007;370(9581):49–58.

MARKOWITZ, M.; EVERING, T.H. Raltegravir (MK-0518): An integrase inhibitor for the treatment of HIV-1 *Drugs Today* 2007, 43(12): 865.

MATSUSHITA, S. Current status and future issues in the treatment of HIV-1 infection. *Int. J. Hematol.* 2000. Jul. 72 (1): 20-7.

MCKEAGE, K.; PERRY, C. M.; KEAM, S. J. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*. 2009. 69. 477-503.

McLEOD, G. X.; HAMMER S. M. Zidovudine: Five years later. *Ann Intern Med*. 1992. Sep. 15;117 (6): 487-501.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV: 2008. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. 7. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a. Boletim Epidemiológico, ano VI, nº.01.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b. Área Técnica, Tratamento de HIV e AIDS, Medicamentos, Relação de Medicamentos antirretrovirais. Disponível em: <http://www.AIDS.gov.br>. Acesso em: 16/01/2011.

MINK, M.; MOSIER, S. M.; JANUMPALLI, S. *et al*. Impact of human immunodeficiency virus type 1 gp41 amino acid substitutions selected during enfuvirtide treatment on gp41 binding and antiviral potency of enfuvirtide in vitro. *J. Virol*. 2005. Oct. 79 (19): 12447-54.

MITSUYA, H.; BRODER, S. Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotrophic virus type III/ lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) by 2',3'-dideoxy-nucleosides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1986. 83:1911-1915.

MITSUYASU, R. T.; SKOLNIK, P. R.; COHEN, S. R. *et al.* Activity of the soft gelatin formulation of saquinavir in combination therapy in antiretroviral-naive patients. NV15355 Study Team. *AIDS.* 1998. Jul. 12 (11): F103-9.

MOKRZYCKI, M. H.; HARRIS, C.; MAY, H. *et al.* Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin. Infect. Dis.* 2000. 30:198-200.

MOLLA, A.; KORNEYEVA, M.; GAO, Q. *et al.* Ordered accumulation of mutations in HIV protease confers resistance to ritonavir. *Nat. Med.* 1996. 2:760-766.

MONTANER, J.; GUIMARAES, D.; CHUNG, J. *et al.* Prognostic staging of extensively pretreated patients with advanced HIV-1 disease. *HIV Clin. Trials.* 2005. Nov. – Dec. 6 (6): 281-90.

MOORE, R. D.; WONG, W. M.; KERULY, J. C. *et al.* Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS.* 2000. 14:273-278.



MURRAY, J. M.; EMERY, S.; KELLEHER, A. D. *et al.* Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007. Nov. 12; 21 (17): 2315-21.

NADLER, J.P.; BERGER D. S.; BLICK G. *et al.* Efficacy and safety of etravirine (TMC125) in patients with highly resistant HIV-1: Primary 24-week analysis. *AIDS*. 2007;21(6):1–10.

NOBLE, S.; FAULDS, D. Saquinavir. A review of its pharmacology and clinical potential in the management of HIV infection. *Drugs*. 1996. 5:93-112.

PARA, M. F.; MEEHAN, P.; HOLDEN-WILTSE, J. *et al.* ACTG 260: a randomized, phase I-II, dose-ranging trial of the anti-human immunodeficiency virus activity of delavirdine monotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999. 43:1373-1378.

PERRY, C. M.; BALFOUR, J. A. Didanosine. An update on its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV disease. *Drugs*. 1996. 52:928-962.

PERRY, C. M.; FAULDS, D. Lamivudine. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of HIV infection. *Drugs*, v.53, n.4, p. 657-680, 1997.

PIKE, I. M.; NICAISE, C. The Didanosine Expanded Access Program: safety analysis. *Clin. Infect. Dis.* 1993. 16 suppl. 1: S63-S68.

PLOSKER, G. L.; NOBLE, S. Indinavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 1999. 58:1165-1203.

PLUDA, J. M.; COOLEY, T. P.; MONTANER, J. S. *et al.* A phase I/II study of 2'-deoxy-3'-thiacytidine (lamivudine) in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis.* 1995. 171:1438-1447.

PORCHE, D. J. Lopinavir/Ritonavir. *Journal of the association of nurses in AIDS care*, v. 12, n. 2, p. 101-104, 2001.

RIMSKY, L. T.; SHUGARS, D. C.; MATTHEWS, T. J. Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. *J. Virol.* 1998. 72:986-93.

ROBERTS, N. A.; MARTIN, J. A.; KINCHINGTON, D. *et al.* Rational design of peptide-based HIV proteinase inhibitors. *Science.* 1990. 248:358-361.

ROBERTSON, D. US FDA approves new class of HIV therapeutics. *Nat. Biotechnol.* 2003. May. 21 (5): 470-1.

ROBINSON, B. S.; RICCARDI, K. A.; GONG, Y. F. Atazanavir, BMS-232632, a highly potent HIV protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. v. 44. p. 2093-2099. 2000.

ROMERO, D. L.; BUSSO, M.; TAN, C. K. *et al.* Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors that potently and specifically block human immunodeficiency virus type 1 replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991. 88:8806-8810.

SAFRIN, S. Agentes antivirais. In: KATZUNG, B. G. *Farmacologia Básica e Clínica*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 717-735.

SÁNCHEZ, J. M.; RAMOS, A. J. T.; FERNÁNDEZ, M. S. *et al.* Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003. Oct; 22 (10): 863-7.

SARAVOLATZ, L. D.; WINSLOW, D. L. COLLINS, G. *et al.* Zidovudine alone or in combination with didanosine or zalcitabine in HIV-infected patients with the acquired immunodeficiency syndrome or fewer than 200 CD4 cells per cubic millimeter. Investigators for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N. Engl. J. Med.* 1996. 335:1099-1106.

SCHNEIDER, S. E.; BRAY, B. L.; MADER, C. J. *et al.* Development of HIV fusion inhibitors. *J. Pept. Sci.* 2005. Nov. 11 (11): 744-53.

SCHUURMAN, R.; NIJHUIS, M.; VAN LEEUWEN, R. *et al.* Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J. Infect. Dis.* 1995. 171:1411-1419.

SHAFER, R. W.; SCHAPIRO, J. M. HIV-1 Resistance Mutations: an Updated Framework for the Second Decade of HAART. *AIDS Rev.* 2008. 10:67-84.

SHELTON, M. J.; O'DONNELL, A. M.; MORSE, G. D. Didanosine. *Ann. Pharmacother.* 1992. 26:660-670.

SHIBUYAMA, S. *et al.* Understanding and Avoiding Antiretroviral Adverse Events. *Current Pharmaceutical Design*, v.12, p. 1075-1090, 2006.

SISTA, P. R.; MELBY, T., DAVISON, D. *et al.* Characterization of determinants of genotypic and phenotypic resistance to enfuvirtide in baseline and on-treatment HIV-1 isolates. *AIDS.* 2004. Sep. 3; 18 (13): 1787-94.

SKOWRON, G. Biologic effects and safety of stavudine: overview of phase I and II clinical trials. *J. Infect. Dis.* 1995. 171 suppl 2: S113-S117.

SPENCE, R. A.; KATI, W. M.; ANDERSON, K. S. *et al.* Mechanism of inhibition of HIV-1 reverse transcriptase by nonnucleoside inhibitors. *Science.* 1995. 267:988-993.

SPRUANCE, S. L.; PAVIA, A. T.; MELLORS, J. W. *et al.* Clinical efficacy of monotherapy with stavudine compared with zidovudine in HIV-infected, zidovudine-experienced patients. A randomized, double-blind, controlled trial. *Ann. Intern. Med.* 1997. 126:355-363.

SU, C.; MELBY, T.; DeMASI, R. *et al.* Genotypic changes in human immunodeficiency virus type 1 envelope glycoproteins on treatment with the fusion inhibitor enfuvirtide and their influence on changes in drug susceptibility in vitro. *J. Clin. Virol.* 2006. Aug. 36 (4): 249-57.

TANTILLO, C.; DING, J. JACOBO-MOLINA, A. *et al.* Locations of anti-AIDS drug binding sites and resistance mutations in the three-dimensional structure of HIV-1 reverse transcriptase. *J. Mol. Biol.* 1994; 243, 369-387.

TASHIMA, K. T.; CALIENDO, A. M.; AHMAD, M. *et al.* Cerebrospinal fluid human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) suppression and efavirenz drug concentrations in HIV-1-infected patients receiving combination therapy. *J. Infect. Dis.* 1999, 180:862-864.

TAVEL, J. A.; MILLER, K. D.; MASUR, H. Guide to major clinical trials of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients: protease inhibitors, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, and nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *Clin. Infect. Dis.* 1999. 28:643-676.

TEMESGEN, Z., CAINELLI, F., VENTO, S. Tipranavir. *Drugs Today.* 41(11): 711. 2005.

THE BIOLOGY PROJECT. The Replication Cycle of HIV, 2000. Disponível em: <http://www.biology.arizona.edu/immunology/tutorials/AIDS/treatment.html>. Acessado em: 23/01/2011.

TOLSTRUP, M.; SELZER-PLÖN, J.; LAURSEN, A. L. *et al.* Full fusion competence rescue of the enfuvirtide resistant HIV-1 gp41 genotype (43D) by a prevalent polymorphism (137K). *AIDS.* 2007 Feb. 19;21 (4): 519-21.

TURNER, B. G.; SUMMERS, M. F. Structural Biology of HIV. *J. Mol. Biol.* 1999. 285:1-32.

UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic. Geneva. 2009. UNAIDS.

VACCA, J. P.; DORSEY, B. D.; SCHLEIF, W. A. *et al.* L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 1994. 91:4096-4100.

VANDAMME, A. M.; VAN LAETHEM, K.; De CLERCQ, E. Managing resistance to anti-HIV drugs: an important consideration for effective disease management. *DRUGS.* 1999. Mar. 57 (3): 337-61.

WATTS, D. H.; BROWN, Z. A.; TARTAGLIONE, T. *et al.* Pharmacokinetic disposition of zidovudine during pregnancy. *J. Infect. Dis.* 1991, 163:226-232.

WALKER, R. E.; PARKER, R. J.; KOVACS, J. A. *et al.* Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma treated with zidovudine. *Ann. Intern. Med.* 1988. 108:372-376.

WEI, X.; DECKER, J. M.; LIU, H. *et al.* Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Jun. 46 (6): 1896-905.

WHO. Drug Information. World Health Organization. Vol. 16. No. 1. 2002.

WHO. Drug Information. World Health Organization. Vol. 17. No. 4. 2003.

WINSLOW, D. L.; GARBER, S.; REID, C. Selection conditions affect the evolution of specific mutations in the reverse transcriptase gene associated with resistance to DMP 266. AIDS. 1996. 10:1205-1209.

WILDUM, S.; SCHINDLER, M.; MÜNCH, J. *et al.* Contribution of VPU, Env and Nef to CD4 down-modulation and resistance of human immunodeficiency virus type 1-infected t cells to superinfection. J. Virol. 2006, August. 80 (16): 8047 – 8059.

WOOD, E.; JULIO, S. G.; MONTANER, K. C. *et al.* Socioeconomic status, Access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. AIDS. 2002. 16: 2065-72.

YARCHOAN, R.; PERNO, C. F.; THOMAS, R. V. *et al.* Phase I studies of 2',3'-dideoxycytidine in severe human immunodeficiency virus infection as a single agent and alternating with zidovudine (AZT). Lancet. 1988. 1:76-81.

YARCHAN, R.; MITSUYA, H.; BRODER, S. *et al.* Pour La Science 1988. 134: 94-7.

YOKOTA, T., MOCHIZUKI, S. KONNO, K. *et al.* Inhibitor effects of selected antiviral compounds on human hepatitis B virus DNA synthesis. Antimicrob. Agents Chemother. 1991. 35:394-397.



YOUNG, S. D.; BRITCHER, S. F.; TRAN, L. O. L-743,726 (DMP-266): a novel, highly potent nonnucleoside inhibitor of the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995. 39:2602-2605.

YUEN, G. J.; MORRIS, D. M.; MYDLOW, P. K. *et al.* Pharmacokinetics, absolute bioavailability, and absorption characteristics of lamivudine. *J. Clin. Pharmacol.* 1995, 35:1174-1180.

XU, L.; POZNIAK, R.; WILDFIRE, A. *et al.* Emergence and evolution of enfuvirtide resistance following long-term therapy involves heptad repeat 2 mutations within gp41. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005. Mar. 49 (3): 1113-9.

ZHANG, H.; DORNADULA, G.; WU, Y. *et al.* Kinetic analysis of intravirion reverse transcription in the blood plasma of human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: direct assessment of resistance to reverse transcriptase inhibitors in vivo. *J. Virol.* 1996. 70:628-634.

ZHOU, X. L.; SOMMADOSSI, J. P. Rapid quantitation of (-)-2'-deoxy-3'-thiacytidine in human serum by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatogr. B.*, v. 691, p. 417-424, 1997.